

Trabajo de fin de grado

Grado en Ingeniería en Tecnologías Industriales

**Análisis de la actividad electroencefalográfica
(EEG) durante la realización de tareas
cognitivas. Aplicación a la enfermedad de
Alzheimer.**

MEMORIA

Autor: Carlos Mota Canals

Director: Alejandro Bachiller

Ponente: Carolina Migliorelli

Convocatoria: Abril 2019



Escuela Técnica Superior
de Ingeniería Industrial de Barcelona



Resumen del proyecto

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurológica compleja que está caracterizada por una degeneración neuronal progresiva que se manifiesta por un deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida de la memoria inmediata y otras capacidades mentales a medida que se atrofian varias zonas del cerebro y mueren células nerviosas.

La EA es una demencia que afecta a la corteza cerebral y que causa diversas alteraciones en la actividad electromagnética generada en esa zona. Es por ello que pensar en estudiar dicha enfermedad a partir de exploraciones neurofisiológicas mediante electroencefalografía (EEG) que indique la actividad eléctrica cerebral puede ser relevante.

En varios estudios se ha encontrado relación entre la memoria a corto plazo y la EA. Es por ello que se decidió realizar un registro EEG en sujetos que realizan tareas cognitivas.

Para realizar este análisis, en primera instancia se realizó una búsqueda bibliográfica de una tarea cognitiva que permitiera complementar a las ya realizadas en estudios anteriores.

Se propuso un análisis tiempo-frecuencia utilizando la transformada Wavelet con el objetivo de extraer las características fundamentales de las señales registradas, ya que las señales eléctricas cerebrales no son señales estacionarias, y por ello, sus propiedades dependen del tiempo. Previamente al análisis, se realizó un procesado en el que se eliminaron los posibles artefactos biológicos y no biológicos que podían aparecer en las grabaciones.

En el proyecto actual, se pudo observar que los resultados obtenidos en la eliminación de artefactos oculares con el procesado fueron concluyentes. También, se observaron diferencias significativas entre la actividad eléctrica cerebral en estado basal en comparación a la actividad durante la realización de tareas cognitivas. Finalmente se pudo determinar que el método de referencia “response-locked” era más idóneo en tareas con mayores tiempos de respuesta.

Sumario

SUMARIO	4
1. GLOSARIO	7
2. PREFACIO	9
2.1. Colaboradores	9
2.2. Origen del proyecto	9
3. INTRODUCCIÓN	10
3.1. Preámbulo	10
3.2. Enfermedad de Alzheimer	11
3.2.1. Epidemiología	11
3.2.2. Etiología	11
3.2.3. Factores genéticos	12
3.2.4. Cuadro clínico	12
3.2.5. Técnicas de diagnóstico	13
3.2.5.1. Evaluación de problemas de memoria y otros síntomas.....	13
3.2.5.2. Criterios y técnicas de diagnóstico	14
3.2.6. Memoria en la EA	14
3.3. Introducción a las señales EEG	15
3.3.1. Sistema nervioso	15
3.3.2. Estructura y funcionamiento de la neurona	17
3.3.3. Patrones de ondas y ritmos cerebrales	17
3.3.4. Técnicas de grabación EEG	19
3.3.4.1. Electroodos	20
3.3.4.2. Montajes.....	20
3.3.4.3. Grabación y artefactos	21
3.4. Objetivos del proyecto	22
4. TAREAS COGNITIVAS	23
4.1. Revisión bibliográfica.....	25
4.2. Conclusiones de la revisión bibliográfica.....	28
5. IMPLEMENTACIÓN DE LA TAREA LÉXICA	29
6. REGISTRO Y ADQUISICIÓN DE LAS SEÑALES.	31
6.1. Dispositivos empleados para la grabación de señales EEG	31

6.1.1. Electroodos	31
6.1.2. Amplificador Mitsar	34
6.2. Programas utilizados para la grabación EEG.....	34
6.3. Sujetos en el estudio.....	35
7. PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL	37
7.1. Pre-procesamiento de las señales EEG	37
7.1.1. Eliminación de artefactos oculares	37
7.1.2. Filtrado de la señal	40
7.1.3. Segmentación.....	41
7.2. Procesado y análisis de la señal.....	41
7.2.1. Análisis de Potenciales Evocados	41
7.2.2. Análisis tiempo-frecuencia.....	42
7.2.2.1. Parámetros espectrales.....	45
7.2.3. Análisis estadístico	46
8. RESULTADOS OBTENIDOS	47
8.1. Análisis de potenciales evocados	47
8.2. Resultados del análisis tiempo frecuencia.....	49
CONCLUSIONES	59
AGRADECIMIENTOS	61
BIBLIOGRAFÍA	62

1. Glosario

- EA: enfermedad de Alzheimer
- EEG: electroencefalografía
- BIOART: Biosignal Analysis for Rehabilitation and Therapy
- UPC: Universidad Politécnica de Catalunya
- CREB: Biomedical Engineering Research Centre
- ESAll: Department of Automatic Control
- PET: tomografía por emisión de positrones
- RM: resonancia magnética
- MT: memoria de trabajo
- MEG: magnetoencefalografía
- VSTM: visual short term memory
- MR: mental rotation
- LDT: lexical decision task
- ERP: Event related Potential
- ADHD: Attention deficit and hyperactivity disorder
- EOG: electrooculography
- ICA: independent component analysis
- SD: desviación estándar
- STFT: Short-time Fourier transform
- PSD: Power Spectral Density
- RP: Relative Power

- AP: Absolute Power
- MF: Median Frequency
- SD: desviación estándar
- TW: Wavelet transform



2. Prefacio

2.1. Colaboradores

El actual proyecto se ha realizado en colaboración con el equipo BIOART (Biosignal Analysis for Rehabilitation and Therapy) de la Universidad Politécnica de Catalunya (UPC).

El grupo BIOART, es un equipo oficial reconocido por la Generalitat de Catalunya y pertenece a la UPC. Es parte de la División de Sistemas y Señales Biomédicas, el cual pertenece al Departamento de Control Automático (ESAI) y también es parte del Centro de Investigación de Ingeniería Biomédica (CREB) de la UPC.

Este grupo de investigación aplica técnicas de la ingeniería en el campo de la medicina para mejorar procesos de rehabilitación y terapias clínicas.

Uno de las principales áreas de investigación, es la mejora en la detección y caracterización de la actividad cerebral y la conectividad para evaluarla en un contexto con desórdenes neurodegenerativos.

Este proyecto entra dentro del ámbito de la investigación cuyo objetivo es el de continuar con la búsqueda de nuevos biomarcadores en las señales EEG para servir de ayuda en el diagnóstico, tratamiento y monitorización de la enfermedad de Alzheimer (EA).

2.2. Origen del proyecto

Según los datos epidemiológicos, la EA constituye en torno al 42-81% de todas las demencias. Se estima que aproximadamente en la Unión Europea, 3.286.000 personas tienen demencia y 824.000 nuevos casos se desarrollan cada año (Rozman and Farreras Valentí 2016).

En los últimos años las mejoras en la detección y tratamiento de enfermedades de demencia como es la EA han sido notables. A pesar de dichos avances, es de interés común tanto para pacientes como para equipos médicos el seguir progresando en dicho campo. Es por ello que el proyecto nace de la necesidad de mejorar mecanismos de detección y tratamiento de la demencia desde el ámbito de la ingeniería.

3. Introducción

3.1. Preámbulo

El principal objetivo del proyecto, es complementar la definición del protocolo de tareas cognitivas para su registro simultáneo junto a la señal de EEG (electroencefalografía). Las tareas necesarias para lograr a cabo el objetivo del proyecto fueron implementadas en el grupo de investigación BIOART, perteneciente al CREB (Biomedical Engineering Research Centre).

En estudios previos, se definió un protocolo de registro de señales EEG en el que realizaban diferentes tareas cognitivas en sujetos sanos. En dicho proyecto, se realizó una búsqueda bibliográfica de tareas cognitivas relacionadas con la memoria a corto plazo con el objetivo de implementarlas. Con dichas tareas, se registró una base de datos con las señales EEG con la que posteriormente se observaron variaciones de la actividad cerebral durante la realización de tareas cognitivas (Nadezda Kalinina 2018). El objetivo de dicho estudio previo era que una vez complementado el protocolo, se procediera a realizar dichos registros EEG en pacientes con EA.

En las conclusiones, se determinó que el algoritmo de procesamiento podía ser mejorable mediante el análisis de los artefactos oculares, es decir, eliminar los artefactos debidos a movimientos oculares sobre todo en la zona frontal mediante la inclusión de tareas cognitivas complementarias y mediante la aplicación de metodologías de análisis tiempo-frecuencia más desarrolladas.

Con el objetivo de complementar y ampliar dicho estudio, se ha realizado una búsqueda bibliográfica para introducir una nueva tarea cognitiva a las ya existentes. También, se ha ampliado la base de datos de registros de EEG con nuevos sujetos, se ha controlado el efecto de los artefactos oculares y se han aplicado nuevos métodos de procesado de potenciales evocados y tiempo-frecuencia para estudiar las propiedades de las señales EEG en estos sujetos.

3.2. Enfermedad de Alzheimer

La EA (enfermedad de Alzheimer) es una enfermedad neurodegenerativa de curso progresiva que constituye la causa más frecuente de demencia entre las personas mayores (>65 años) (Rozman and Farreras Valentí 2016).

La demencia no es una enfermedad específica. Es un término general que describe una amplia gama de síntomas asociados con el deterioro de la memoria y otras habilidades del pensamiento, llegando a reducir la capacidad de una persona de realizar sus actividades diarias (Rozman and Farreras Valentí 2016).

Los principales síntomas del Alzheimer son el déficit de funciones cognitivas; trastornos psiquiátricos y dificultades para realizar actividades cotidianas (Rozman and Farreras Valentí 2016).

En este capítulo, se describirá la enfermedad de Alzheimer de manera breve.

3.2.1. Epidemiología

La incidencia de la EA aumenta de forma exponencial con la edad. Según la *Alzheimer Association*, el 13% de las personas de más de 65 años sufre esta enfermedad y es el responsable del 50-70% de las demencias en los mayores de 65 años (Rozman and Farreras Valentí 2016).

Las estimaciones más recientes indican que la prevalencia global de EA es de unos 35 millones de personas en todo el mundo y se estima que en 2030 habrá más de 115 millones de afectados (Rozman and Farreras Valentí 2016).

3.2.2. Etiología

El principal factor de riesgo de la EA es el envejecimiento, seguido del riesgo que comporta tener una historia familiar de dicha enfermedad (Rozman and Farreras Valentí 2016).

Al igual que otras enfermedades complejas, la EA es el resultado de factores genéticos predisponentes, mecanismos epigenéticos y factores exógenos ambientales.

3.2.3. Factores genéticos

Aproximadamente el 40% de los pacientes de EA presentan historia familiar de esta misma enfermedad. Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado es de 2 a 3 veces mayor al de la población general (Rozman and Farreras Valentí 2016).

Las formas tempranas de EA (antes de los 60 años) representan el 1%-6% de los enfermos y en un 60% de los casos suelen aparecer en individuos con historia familiar de dicha enfermedad (Rozman and Farreras Valentí 2016).

Aproximadamente, en el 95% de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas. A diferencia de alguna de las formas tempranas, los genes implicados en la EA tardía no son determinantes, aunque confieren una predisposición al individuo, que a su vez, es modulada por otros genes potenciadores o protectores de riesgo, así como factores ambientales (Rozman and Farreras Valentí 2016).

3.2.4. Cuadro clínico

La enfermedad cursa en tres fases: inicial o ligera, intermedia o moderada y grave o avanzada. Habitualmente cada una de ellas dura unos 3 años.

En la **fase inicial**, el síntoma principal es la pérdida de la memoria verbal y de la capacidad de aprender datos nuevos o recordar material nuevo aprendido. Aparecen dificultades de atención, uso de palabras y de la orientación viso espacial.

En la **fase intermedia o moderada** se agravan los trastornos de memoria y se acentúan los problemas del lenguaje. Puede aparecer depresión ansiedad, agresividad, insomnio, desinhibición sexual y otros síntomas psiquiátricos. El enfermo pierde habilidades del día a día como conducir o cocinar y empieza a ser dependiente de un cuidador para vestirse o asearse.

Finalmente, en la **fase avanzada**, empeoran las habilidades para leer o escribir. El paciente va perdiendo progresivamente la capacidad de hablar. Se acentúan síntomas conductuales o psicóticos. La dependencia se va haciendo total (Rozman and Farreras Valentí 2016).

3.2.5. Técnicas de diagnóstico

No existe una única evaluación que determine si una persona padece Alzheimer. Si bien los médicos pueden determinar si una persona padece demencia, actualmente el Alzheimer solo se puede confirmar mediante biopsia o autopsia cerebral.

Para evaluar y diagnosticar Alzheimer, son necesarias varias evaluaciones médicas como antecedentes médicos detallados, evaluación del estado mental y el humor del paciente, examen físico y neurológico y pruebas (como análisis de sangre y estudios de imágenes cerebrales) para descartar otras causas de síntomas similares a los de la demencia. Es por ello que se considera que la detección de la EA se basa fundamentalmente en un diagnóstico por exclusión (Clinic 2018).

3.2.5.1. Evaluación de problemas de memoria y otros síntomas

Para evaluar los síntomas, el médico puede realizar varias pruebas relacionadas con las habilidades cognitivas, memoria, uso del lenguaje y otras habilidades relacionadas.

- **Análisis del estado mental.** El médico puede analizar el estado mental con el objetivo de evaluar las habilidades de razonamiento cognitivo y de memoria a fin de determinar el grado de deterioro cognitivo.
- **Pruebas neuropsicológicas.** Evaluación por parte de especialistas en afecciones cerebrales y salud mental para evaluar las habilidades de razonamiento y de memoria (cognitivas). Estas pruebas ayudan a determinar si tienes demencia y puedes hacer tareas diarias de manera segura. Estas pruebas ayudan también a saber si es posible que la depresión esté causando dichos síntomas.
- **Entrevistas con amigos y familiares.** Los médicos pueden hacer preguntas a amigos y familiares acerca del paciente y de su comportamiento con el objetivo de saber si las habilidades de razonamiento (cognitivas) del sujeto, así como sus capacidades funcionales y comportamiento se ha visto afectado.

Estas evaluaciones clínicas, exploraciones físicas, la edad y duración de síntomas progresivos suelen proporcionar información suficiente para hacer un diagnóstico de demencia de Alzheimer. En caso de no ser claro, se podría requerir de pruebas adicionales (Clinic 2018).

3.2.5.2. Criterios y técnicas de diagnóstico

Es posible que se recomienden pruebas de laboratorio para descartar otras afecciones que podrían provocar algunos síntomas similares a los de la demencia de Alzheimer, como trastornos en la tiroides o insuficiencia de la vitamina B-12 (Clinic 2018).

Finalmente, existen varios criterios de diagnóstico de Alzheimer como los criterios DSM-IV, los criterios de la SEN y los criterios NINCDS-ADRDA. Este último, tiene tres niveles de certeza: diagnóstico definitivo, probable y posible.

De manera complementaria a las técnicas de diagnóstico mencionadas anteriormente, existen nuevas técnicas con el objetivo de detectar lo antes posible dicha enfermedad. Dentro de estas técnicas encontramos: técnicas de neuroimagen y EEG.

Las técnicas de neuroimagen, incluyen técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM). Estas técnicas podrían permitir el diagnóstico pre sintomático de alteraciones cerebrales tipo EA y definir mejor la etiopatogenia de la enfermedad y de su tratamiento (Attal et al. 2010).

La EEG detecta diferentes características de la actividad electromagnética del cerebro y puede ayudar a la hora de diagnosticar y evaluar el progreso de EA.

Pese a que en los últimos años se ha realizado una mejoría en el diagnóstico y tratamiento de la EA, sigue siendo de gran importancia mejorar en este campo.

3.2.6. Memoria en la EA

La pérdida de la memoria es uno de los principales síntomas de la EA. Pese a que el deterioro de la memoria a largo plazo ha sido ampliamente documentado, la memoria a corto plazo no lo ha sido tanto (Greene J. D. W., Baddeley A. D. and Hodges 1996) (Hodges 2000).

La memoria a corto plazo es una componente de la memoria de trabajo (MT). La memoria de trabajo u operativa se puede definir como el conjunto de procesos que nos permiten el almacenamiento y manipulación temporal de la información para la realización de tareas cognitivas (Alan Baddeley, Sergio Della Sala 1996).

La capacidad de retener información durante periodos de tiempo cortos es de gran importancia en la realización de tareas cognitivas. Estudios previos han encontrado una relación entre la disminución de la MT con la atrofia en regiones temporoparietales y también han constatado un déficit de la MT en la EA (Stopford C. L., Thompson J. C., Neary D., Richardson A. M. T. 2012).

Este hecho motivo la búsqueda de una nueva tarea cognitiva que involucre la MT a fin de registrar las señales eléctricas cerebrales para su estudio y futura implementación en sujetos con EA.

3.3. Introducción a las señales EEG

La electroencefalografía es el registro de la actividad bioeléctrica cerebral. El flujo de corriente debido a la actividad neuronal en el cerebro produce una fluctuación de voltaje que se mide mediante un equipo de EEG. Las señales de EEG son variables en el tiempo y no uniformes. Por ello los registros entre individuos pueden ser muy diferentes (Kamel and Saeed Malik 2015).

Actualmente, el EEG es uno de los métodos más utilizados en neurología y neurociencia en el ámbito de la investigación. Es utilizado para estudiar la correlación psicológica asociada en el proceso de información, como el sensorial y la actividad cognitiva. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para la medida de la actividad cerebral, tales como la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) i la magnetoencefalografía (MEG) (Poza Crespo 2008).

Para entender los orígenes de la señal EEG es importante una breve introducción al cerebro humano y las neuronas.

3.3.1. Sistema nervioso

El sistema nervioso es un conjunto organizado de células especializadas en la conducción de señales eléctricas. La célula básica del sistema nervioso es la neurona. Las neuronas tienen la función de coordinar las acciones por medio de señales químicas y eléctricas enviadas de un lugar a otro del organismo (Alan F. Schatzberg; Charles S. Nemeroff 2006). La división del sistema nervioso resulta en:

- Sistema nervioso periférico. Está formado por los nervios, craneales y espinales, que emergen del sistema nervioso central (SNC) y que recorren todo el cuerpo. Contienen axones de vías neurales con distintas funciones.
- El SNC está constituido por el encéfalo y la medula espinal. Están protegidos por las tres meninges y a su vez por estructuras óseas como el cráneo y la columna vertebral respectivamente. El SNC integra la información recibida y coordina e influye en la actividad de todas las partes del cuerpo y contiene la mayoría del sistema nervioso (L. Testut; A. Latarjet 1969).

El encéfalo es un conjunto de órganos formado principalmente por el cerebelo, el tallo cerebral y el cerebro.

- Cerebelo. Principalmente se encarga de controlar los movimientos complejos del cuerpo, incluyendo la modulación de los movimientos musculares.
- Tronco cerebral. Se encarga de controlar varias funciones incluyendo la respiración, regulación del ritmo cardíaco y aspectos primarios de localización del sonido.
- Cerebro. Se puede subdividir en 6 partes como se observa en la figura 3.1: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal, lóbulo occipital, la ínsula y sistema límbico. Esta a su vez subdividido en dos hemisferios. El lóbulo frontal está principalmente asociado con las emociones, la resolución de problemas y el movimiento. También contiene la corteza motora primaria

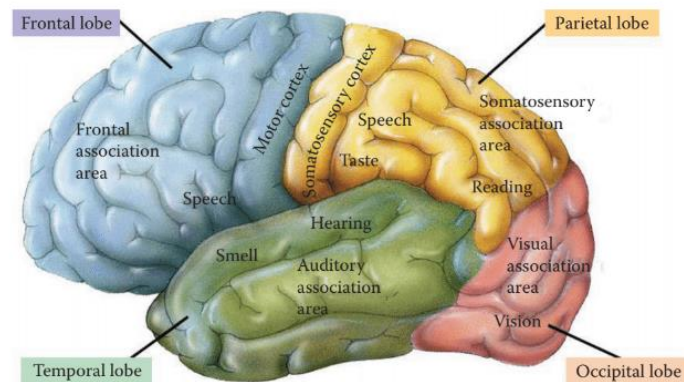


Figura 3.1: Partes del cerebro. (De Cheb, P. 2011. Principles of biological science. Accedido en 11/11/2018. http://bio1152.nicerweb.com/Locked/scr/chap48_g.html.)

La corteza motora primaria está localizada entre la corteza somatosensorial y la corteza premotora. Diferentes áreas de la corteza primaria motora controlan varios movimientos del cuerpo. Cualquier movimiento del cuerpo o actividad sensorial está acompañado por unas señales específicas originadas desde la corteza primaria motora (Gray 1988).

Después de esta breve introducción a las diferentes partes que componen el cerebro, pasaremos a introducir brevemente la neurona, la componente principal del sistema nervioso (SN).

3.3.2. Estructura y funcionamiento de la neurona

Las neuronas son unidades del sistema nervioso. Un adulto medio tiene de media 100 billones de neuronas (Patel 2011). Las neuronas se encargan de procesar y transmitir información a través de señales eléctricas y químicas. Está compuesta en general por una única célula y diversas partes como se puede observar en la figura 3.2.

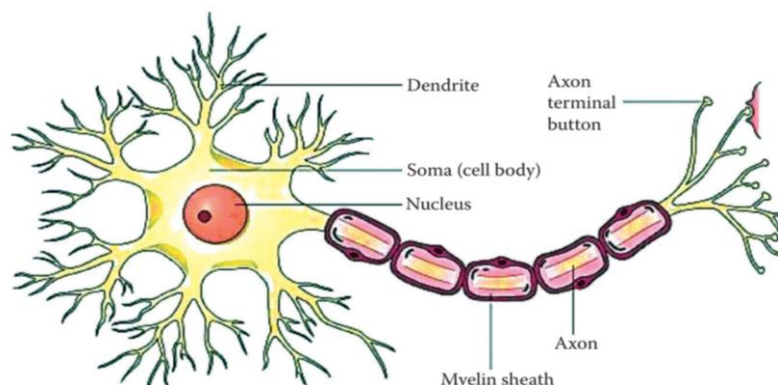


Figura 3.2: estructura de la neurona. (de Sanei, S. and Chambers, J. *EEG Signal Processing*. Chichester, England: John Wiley; 2007. Acceso el: 11/11/2018)

La neurona consiste de un cuerpo celular (conocido como soma), dendritas y axones (Sanei, S. and Chambers 2007).

- Cuerpo celular o soma. Es el cuerpo celular de la neurona, el cual contiene el núcleo rodeado por el citoplasma en el cual se hallan el aparato de Golgi, numerosas mitocondrias y los cuerpos de Nissl.
- Dendritas. Prolongaciones ramificadas, bastante cortas, de la neurona, dedicadas principalmente a la recepción de estímulos y secundariamente a la alimentación celular (Urban & Schwarzenberg 2003).
- Axón. Prolongación de las neuronas especializadas en conducir el impulso nervioso desde el soma hacia otra célula (Irwin B. Levitan, n.d.).

3.3.3. Patrones de ondas y ritmos cerebrales

Las oscilaciones neuronales se observan a través del sistema nervioso central. Estas son generadas por un largo grupo de neuronas y pueden ser caracterizadas por su frecuencia, amplitud y su fase de oscilación. Las funciones cognitivas como la transferencia de información, percepciones, control motor y memoria son de alguna manera relacionadas con las oscilaciones y sincronizaciones neuronales (Fries 2005; Schnitzler and Gross 2005).

Las grabaciones EEG son comúnmente usadas para investigar las oscilaciones neurales. Las neuronas pueden generar acciones potenciales o picos en un patrón rítmico.

El cerebro humano puede producir 5 ondas cerebrales mayores, clasificadas por su rango de frecuencias. Estas 5 ondas cerebrales mayores, puede abarcar el rango desde baja a alta frecuencia (Kamel and Saeed Malik 2015). Estas son conocidas como alfa, teta, beta, delta y gamma. Es común que se estudie la subbanda mu (entre las bandas theta y alpha) también. Estas ondas quedan representadas en la figura 3.3.

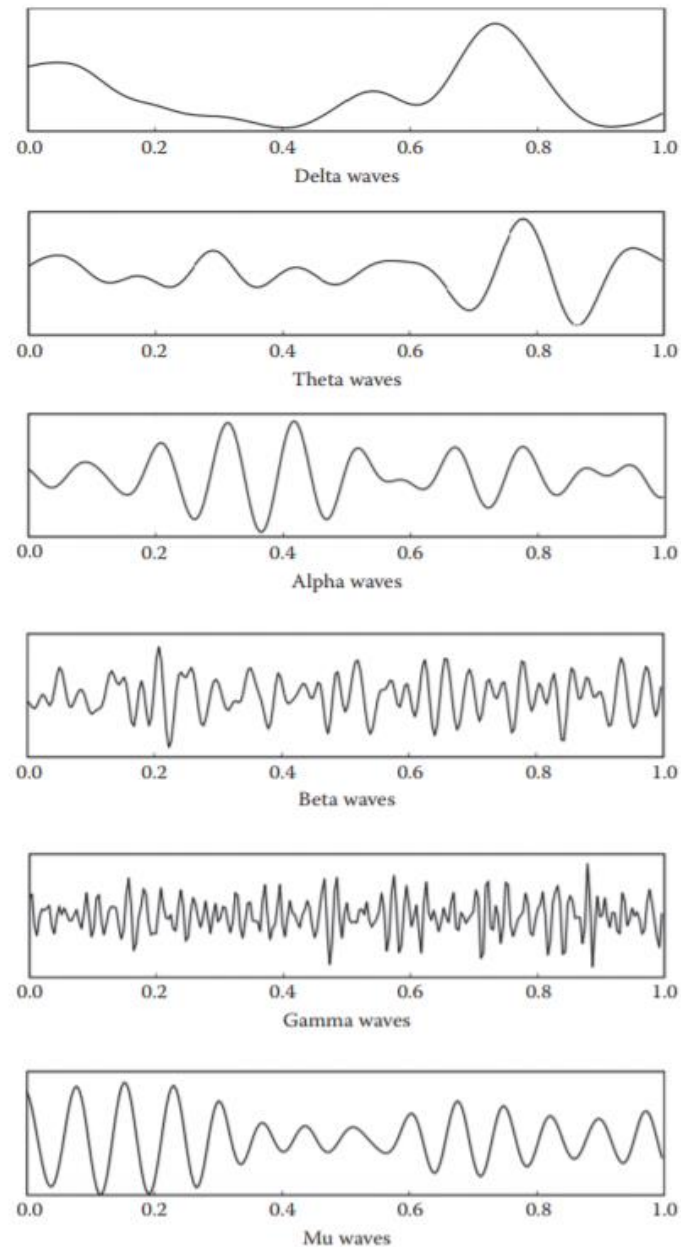


Figura 3.3: Representación de las diferentes ondas cerebrales.

Kamel, Nidal, and Aamir Saeed Malik, eds. 2015. EEG/ERP ANALYSIS, METHODS AND APPLICATIONS.

- Las ondas delta, caen en el rango de frecuencia 0,4-0,5 Hz. Estas ondas tienen la mayor amplitud, pero la menor frecuencia. Estas ondas están asociadas con el sueño profundo. Dichos ritmos delta, también se pueden asociar a lesiones subcorticales y lesiones profundas en la línea media (Kamel and Saeed Malik 2015).
- Las ondas theta caen en el rango de 4-8Hz. Estas son observadas normalmente en los niños jóvenes. De todas formas, en niños no tan jóvenes y adultos, estas ondas son observadas en unos estados de somnolencia, así como también en meditación (Kamel and Saeed Malik 2015).
- Ondas alpha pertenecen al rango de frecuencia de 8 a 13Hz. Estas ondas están asociadas a desvelarse, cerrar el ojo, estado de alerta sin esfuerzo y creatividad. Suelen aparecer en la mitad posterior de la cabeza sobre las áreas occipitales (Kamel and Saeed Malik 2015).
- Ondas beta (14-26 Hz). Únicamente se encuentran en adultos. Estas ondas están correlacionadas con una atención activa, concentración en el mundo exterior y, por lo tanto, son también conocidas como ritmo sensorial motor. Las ondas beta son bajas en amplitud y normalmente de menos de 30 μ V (Kamel and Saeed Malik 2015).
- Las ondas gamma (30-100Hz). Estas ondas ayudan a determinar la unión de diferentes poblaciones de neuronas juntas. Ocurren raramente en el cerebro humano. Únicamente ocurren durante el proceso de combinar diferentes sentidos (Kamel and Saeed Malik 2015).
- La onda mu, oscila entre 8 y 13 Hz. Estas ondas se mezclan con otras ondas y a veces parcialmente se superponen. Muestra el sincronismo de disparo de neuronas motoras sobre la corteza sensitivo motora (Kamel and Saeed Malik 2015).

3.3.4. Técnicas de grabación EEG

Una técnica EEG puede ser invasiva o no invasiva. La no invasiva usa electrodos superficiales y por lo tanto seguros y sin dolor. EEG en humanos se puede medir usando electrodos especiales con un diámetro típico de 0.4cm a 1cm. Los electrodos se mantienen en el cuero cabelludo con un gel dependiendo de cómo sean diseñados estos.

3.3.4.1. Electroodos

Estos son pequeños discos metálicos, usualmente compuestos de plata, oro, estaño o acero inoxidable; y con un recubrimiento de cloruro de plata. Las posiciones son medidas en el cuero cabelludo en relación a las posiciones de referencia conocidas del cráneo, desde las partes frontales hasta la parte anterior y de lado a lado desde las orejas.

Esto permite a los científicos y clínicos en diferentes laboratorios estandarizar sus medidas y reportar. La localización de cada electrodo esta referenciado con una letra y un número.

La letra hace referencia al área del cerebro en la cual el electrodo está localizado. Por ejemplo, la P hace referencia al lóbulo parietal y la T, al lóbulo temporal. Los números pares hacen referencia a la parte derecha de la cabeza y los números impares, a la parte izquierda (Kamel and Saeed Malik 2015).

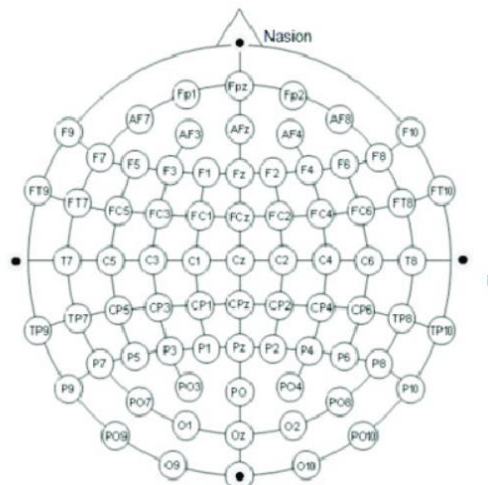


Figura 3.4: Distribución de los electrodos 10-20 (From Patel, N.D. An EEG-based dual channel imaginary motion classification for brain computer interface. Master of Engineering Science, Thesis, Lamar University, 2011).

3.3.4.2. Montajes

El posicionamiento de los electrodos es referenciado como el montaje. Tanto el montaje bipolar como el montaje referencial son usados para monitorizar las señales EEG. En el montaje bipolar, encontramos dos electrodos por canal, lo que implica que hay un electrodo referencia por canal. En el montaje referencial, hay un electrodo común de referencia para todos los canales (Kamel and Saeed Malik 2015).

3.3.4.3. Grabación y artefactos

Las fluctuaciones de potencial de orígenes no neuronales son denominadas artefactos. Las señales EEG de orígenes no cerebrales son denominadas artefactos EEG. Estas señales son detectadas a lo largo del cuero cabelludo por el EEG. La amplitud de estas señales que constituyen este artefacto puede ser relativamente larga en comparación con la amplitud de las señales de interés.

Los artefactos EEG pueden ser subdivididos en dos clases diferentes. Artefactos biológicos, que pueden surgir de las funciones internas del cerebro y los artefactos técnicos, que son introducidos en la señal EEG por el equipo experimental, o varios errores humanos.

- Artefactos biológicos

Los artefactos EOG (electrooculograma). surgen a partir de estímulos relacionados con la visión. En otras palabras, esto significa que los artefactos EOG son introducidos por el movimiento del ojo y parpadeo. Estímulos visuales son altamente localizados en el lóbulo occipital. Artefactos como un parpadeo del ojo, movimiento del ojo, y actividades musculares extra oculares pueden encontrarse en el lóbulo frontal.

El parpadeo del ojo podría introducir alteraciones observables en la amplitud y la frecuencia del contenido del EEG. Estos artefactos podrían reducir considerablemente la precisión (Kamel and Saeed Malik 2015).

- Artefactos electromiográficos

Los artefactos electromiográficos (EMG) son encontrados cuando la corriente eléctrica es generada por la contracción de los músculos. Esto representa actividad neuromuscular. Dichos artefactos podrían causar desviaciones en la amplitud del EEG (Kamel and Saeed Malik 2015).

- Artefactos de la red eléctrica

Estos artefactos suelen tener un pico en los 50/60Hz. En estos casos se suele utilizar un filtro notch para eliminar estos artefactos (Handy 2005).

En conclusión, durante el pre procesamiento y procesamiento de señales EEG es interesante eliminar estos artefactos que pueden distorsionar la información de las señales cerebrales.

3.4. Objetivos del proyecto

La EA es una enfermedad neurodegenerativa, por ello, en este proyecto se parte de la hipótesis de que, al estar afectadas las neuronas del sistema nervioso, este cambio en la actividad eléctrica cerebral se puede registrar mediante el análisis de señales EEG. Varios estudios previos han demostrado dichos cambios en la actividad cerebral mediante análisis espectral.

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado es el de realizar un análisis tiempo-frecuencia de señales, registradas mediante EEG, en sujetos sanos durante la realización de tareas cognitivas. De esta manera se pretende caracterizar inicialmente la actividad EEG en sujetos sanos para poder aplicar el protocolo de medidas a pacientes con EA.

Para poder conseguir este objetivo, es necesario plantearse objetivos más específicos.

En primer lugar, con el objetivo de ampliar la base de señales registradas en sujetos sanos, se realizará una búsqueda bibliográfica con el propósito de implementar una nueva tarea cognitiva. Además, se realizarán nuevas grabaciones en nuevos sujetos.

En segundo lugar, para poder complementar los protocolos previos, uno de los objetivos será implementar una mejora en el pre-procesado de las señales con el objetivo de eliminar los posibles artefactos oculares que pudieran surgir durante la grabación. Estos artefactos de origen biológico, pueden tener una gran trascendencia en los resultados obtenidos, por ello es primordial su adecuado procesado. Se parte de la hipótesis de que un rechazo de estos artefactos oculares puede proveer de resultados más fiables.

En tercer lugar, se empleará la transformada Wavelet para el análisis espectral de las señales. En los estudios previos, se ha recurrido a métodos como la transformada corta de Fourier, la cual ha sido ampliamente empleada para el análisis de señales no estacionarias, pero con el problema de tener una resolución fija. Para ello, se cree que una implementación de esta transformada puede ser una buena alternativa.

Finalmente, durante el análisis de las señales, un método frecuentemente utilizado es la segmentación de las señales en ventanas temporales. Un objetivo de este proyecto es identificar que método de referencia ("response locked" y "stimulus-locked") es más adecuado en tareas cuyos tiempos de respuesta sean más variables.

4. Tareas cognitivas

En el punto de partida del proyecto, se había implementado una serie de tareas cognitivas. Sin embargo, se detectó que dichas tareas no eran suficientes para la caracterización de las alteraciones funcionales de la EA. Por ello, con el objetivo de ampliar el número de tareas, se decidió realizar una búsqueda bibliográfica. A continuación, se describen las tareas cognitivas ya implementadas anteriormente.

- Visual Short-Term Memory Binding (VSTM)

Es una de las tareas con más referencias bibliográficas en el registro simultáneo con señales EEG. Destaca por la variedad de áreas del cerebro implicadas a la hora de realizarla, como la memoria a corto plazo o la memoria de trabajo.

Dicha tarea consiste en mostrar una serie de estímulos en forma de imágenes. En cada imagen, se muestran dos figuras geométricas. La tarea consiste en identificar si la pareja de formas geométricas son las mismas que las del estímulo anterior como se muestra en la figura 4.1 (la primera fila de imágenes corresponde a unas mismas formas geométricas mientras que la segunda fila corresponden a diferentes).

Dentro de la tarea VSTM, podemos encontrar dos variantes: VSTM forma y VSTM forma y color. La diferencia entre ambas es que en la VSTM forma y color también incluye una detección de cambio de color en adición al cambio de forma.

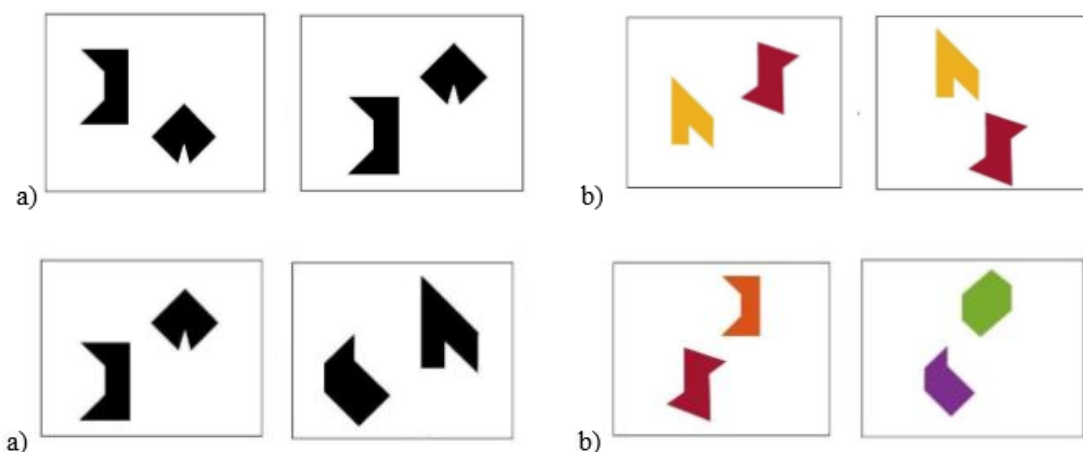


Figura 4.1: representación de la tarea VSTM (izquierda) y VSTM forma y color (derecha).

- Tarea de rotación mental (Mental Rotation task)

La tarea Mental Rotation es una tarea video-espacial. Dicha tarea consta de tres procesos cerebrales diferenciados: percepción visual (corteza cerebral responsable del procesamiento visual), rotación mental del objeto (corteza parietal responsable del procesamiento espacial) y decisión de si los dos objetos son iguales (corteza prefrontal).

Las tareas Mental Rotation son tareas presentes en muchos artículos relacionados con las señales EEG, aunque no tanto con la EA.

En estas tareas se muestra un estímulo en forma de imagen. En dicha imagen aparecen dos figuras geométricas en 3D. La tarea consiste en identificar si las dos figuras son la misma con un grado de giro (congruentes) o si las figuras son inversas (incongruentes). En la figura 4.2 y la figura 4.3 se puede observar un ejemplo de cada uno.

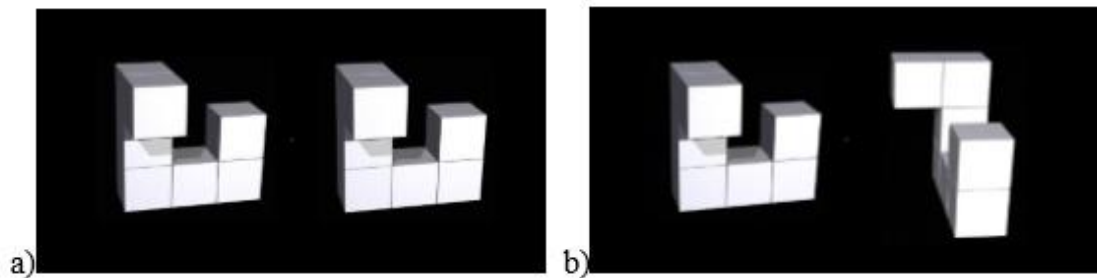


Figura 4.2: representación de dos estímulos congruentes de la tarea Mental Rotation (Nadezda Kalinina. Diseño de un protocolo para el registro simultáneo de señales de eeg y tareas de memoria. aplicación a la enfermedad de alzheimer. (Universitat Politècnica de Catalunya (UPC))

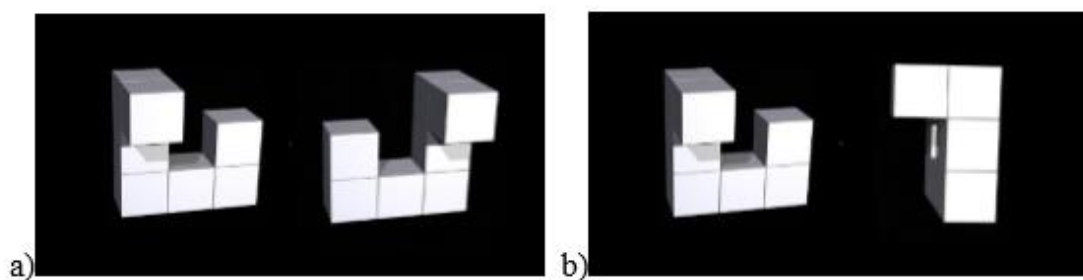


Figura 4.3: representación de dos estímulos incongruentes de la tarea Mental Rotation (Nadezda Kalinina. Diseño de un protocolo para el registro simultáneo de señales de eeg y tareas de memoria. aplicación a la enfermedad de alzheimer (Universitat Politècnica de Catalunya (UPC))

4.1. Revisión bibliográfica

Después de revisar las tareas utilizadas en estudios previos, se decidió realizar una revisión bibliográfica para implementar una nueva tarea cognitiva. Para ello, se tuvo en cuenta los aspectos considerados en el anterior estudio:

- Funciones cerebrales descritas
- Áreas cerebrales implicadas
- Aplicaciones en pacientes con EA
- Posibilidad de realizar dicha tarea simultáneamente con EEG
- Complejidad y duración.

Concluida la revisión bibliográfica, se encontraron las tareas siguientes:

- Tarea de decisión léxica (Lexical Decision Task, LDT)

LDT es un procedimiento usado en experimentos de psicología y psicolingüistas. El procedimiento básico involucra medir cuanto rápido el sujeto es capaz de clasificar un estímulo como palabra o no palabra.

Aunque algunas versiones de esta tarea han sido usadas por investigadores por muchos años, fue acuñada originariamente por David E. Meyer y Roger W. Schvaneveldt, quienes lo usaron en estudios de memoria semántica y reconocimiento de palabras en los 70. Desde entonces ha sido usado en miles de estudios, investigando la memoria semántica (Meyer and Schvaneveldt 1971; Lucas 2000, 1999).

A nivel clínico permite dar información neuropsicológica sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes. En algunos estudios se ha estudiado en pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo y pacientes con depresión (Meyer and Schvaneveldt 1971).

- GO NO-GO task

Tarea en la cual un estímulo de decisión binaria es presentado de manera continua a los participantes. Una de las dos posibles salidas, implica que los participantes realicen una respuesta motora (go) mientras que la otra implica que los participantes eviten dicha respuesta (nogo). La capacidad de responder correctamente, así como la velocidad de respuesta, son medidas en dichos ensayos y en cada evento (Wessel 2018; "Go/No-Go Task" n.d.).

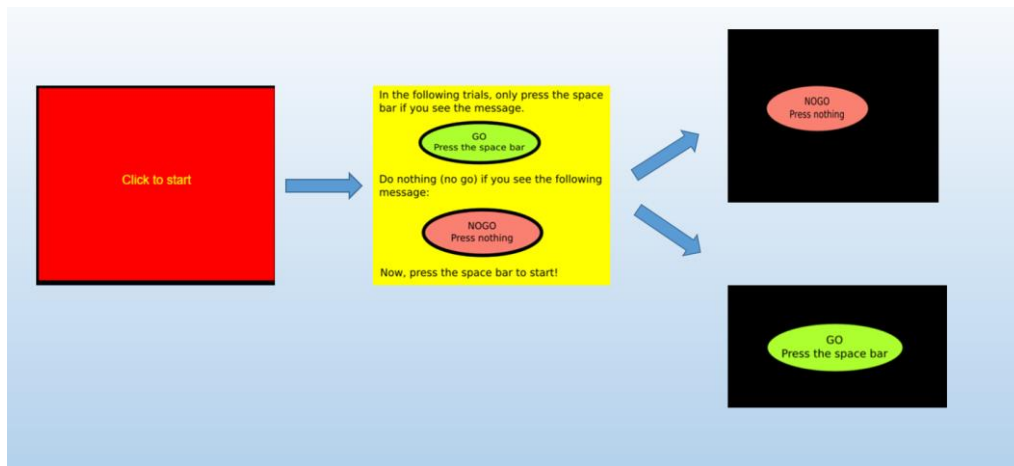


Figura 4.4: ejemplo de la tarea go NO-GO task (available at <https://www.psychtoolkit.org/experiment-library/go-no-go.html>, accessed 15/01/2019)

Medir la atención sostenida, así como el control de respuesta, son parámetros medidos en dicha tarea. Este test es útil en corroborar evidencia en la impulsividad en trastornos con déficit de atención e hiperactividad (ADHD) (Bezdjian et al. 2009). También el paradigma go/no-go permite investigar mecanismos de inhibición (Simmonds, Pekar, and Mostofsky 2008).

- N-Back task

Es una prueba interactiva continua que permite cuantificar o mejorar la memoria de trabajo, así como la concentración del individuo cuando dicha se practica con frecuencia (Susanne M Jaeggi et al. 2003; Kane et al. 2007).

Al sujeto se le presenta una secuencia de estímulos. La tarea consiste en indicar cuando el estímulo coincide con el estímulo de n pasos anteriores de la secuencia. El factor n puede ajustarse en función de la dificultad que queramos para la tarea (Michael S. Gazzaniga 2009; Kirchner 1958).

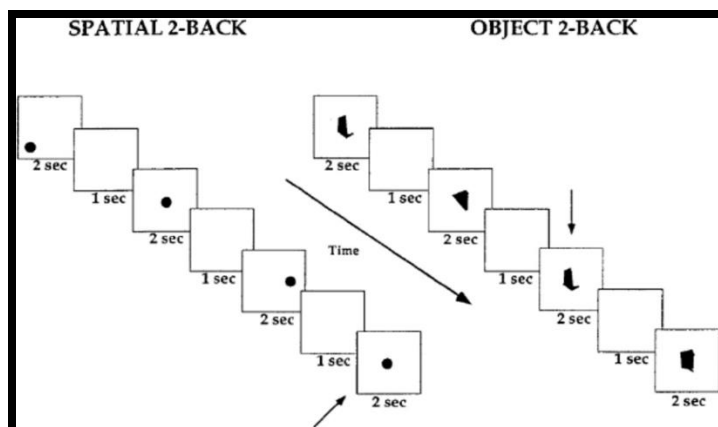


Figura 4.5: 2 back task example. (Scott Slotnick. *Working memory segregation in the frontal cortex*. in *Controversies in Cognitive Neuroscience* (2013). doi:10.1007/978-1-137-27236-2_5)

La tarea n-back permite mejorar las habilidades cognitivas como la memoria (Susanne M Jaeggi et al. 2003; Kane et al. 2007). En pruebas con $n \geq 2$, se ha visto en diferentes estudios como no es suficiente solo con mantener una representación del estímulo, sino que también manipular información.

Actualmente, a nivel clínico y médico se suele utilizar en individuos que tienen ADHD. También, se suele implementar en la rehabilitación con pacientes con problemas traumáticos en el cerebro (S. M. Jaeggi et al. 2008; Moody 2009).

- ODDBALL PARADIGM

El paradigma oddball es la tarea que requiere del sujeto la identificación de distractores. En este, se presenta de manera reiterada un estímulo estándar y, ocasionalmente, un estímulo discordante (oddball). La tarea del sujeto consiste en detectar la presencia del oddball o contar el número de veces que ha aparecido (Squires NK, Squires KC 1975).

Por un lado, se puede encontrar este paradigma de forma auditiva. Un ejemplo de ello sería el siguiente: se presenta un tono estándar cada 700 ms durante 14 segundos. Ocasionalmente, aparece un tono con una frecuencia ligeramente distinta (un oddball discordante). El sujeto debe presionar el pulsador cada vez que lo detecte, o bien contar el número de veces que aparece y comunicarlas al final del ensayo.

Por otro lado, se puede encontrar en forma de imágenes como se puede observar en la figura 4.6, dónde se repite el estímulo de color verde y el distractor es el estímulo lila.

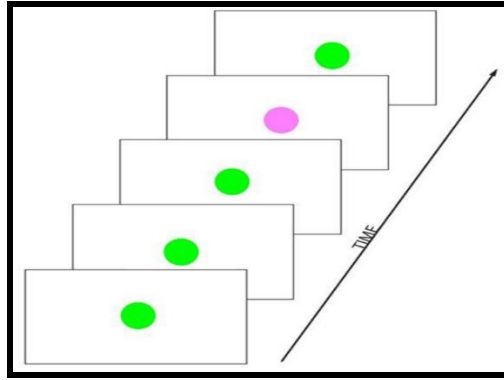


Figura 4.6: representación del paradigma oddball en el dominio visual (Daltrozzo, J. & Conway, C. M. *Neurocognitive mechanisms of statistical-sequential learning: what do event-related potentials tell us?* *Front. Hum. Neurosci.* 8, 437 (2014)).

Los principales estudios realizados con esta tarea son:

- Variaciones en el P300 en pacientes con esquizofrenia mediante uso de EEG (Squires NK, Squires KC 1975).
- Trastornos en la conexión entre neuronas en pacientes con esquizofrenia (Shim et al. 2014).
- Disfunción de la función cognitiva en pacientes con migraña y diferencias de género (Wang et al. 2014).
- Evaluación de las oscilaciones theta en pacientes eutímicos libres de medicación con trastornos bipolares (Atagün et al. 2013).
- Respuesta ante una prueba oddball auditiva en la fase de recuperación en personas en estado vegetativo (Wijnen et al. 2014).

4.2. Conclusiones de la revisión bibliográfica

Tras un proceso de análisis, se determinó que la tarea LDT era la que conseguía complementar el resto de tareas, aportando una mayor información. Permitía dar conocimiento neuropsicológico sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes a la vez que caracterizaba su capacidad léxica.

Por un lado, la tarea n-back task, pese a que permite cuantificar y mejorar la memoria de trabajo, es una tarea de mayor complejidad y duración que el resto. Por ello, se decidió descartarla.

Finalmente, entre las tareas de LDT, PGNG y oddball paradigm, aunque todas ellas han sido empleadas en diferentes áreas en estudios, se decidió optar por la LDT.

5. Implementación de la tarea léxica

A la hora de implementar la tarea léxica, se requería de un software específico. Por ello se recurrió al programa E-Prime.

E-Prime es un programa altamente usado en psicología que ofrece un entorno para el diseño de experimentos computarizados, recopilación de datos y análisis. En la figura 5.1 se puede observar el formato que presenta el programa.

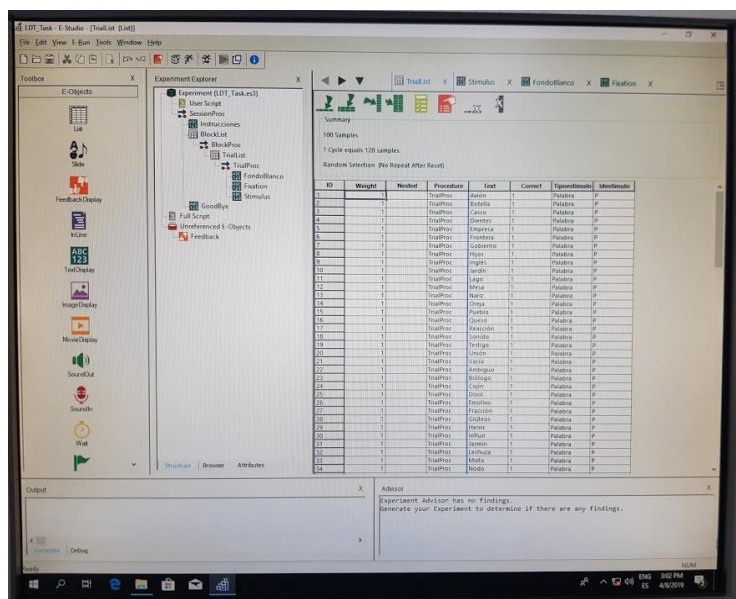


Figura 5.1: programación de la tarea LDT con el programa E-Prime

Durante el registro, a los sujetos se les aparecía en pantalla un conjunto de caracteres. Éstos caracteres, podían formar una palabra o no. El sujeto debía responder ante el estímulo con una respuesta motora en forma de pulsar un botón del teclado si era sí y otro botón si era no.

El diagrama utilizado durante el proceso de grabación se muestra en la figura 5.2. Previamente a los sujetos se les realizaba una pequeña prueba a modo de ejemplo que consistía en la misma tarea, pero con un número reducido de estímulos.

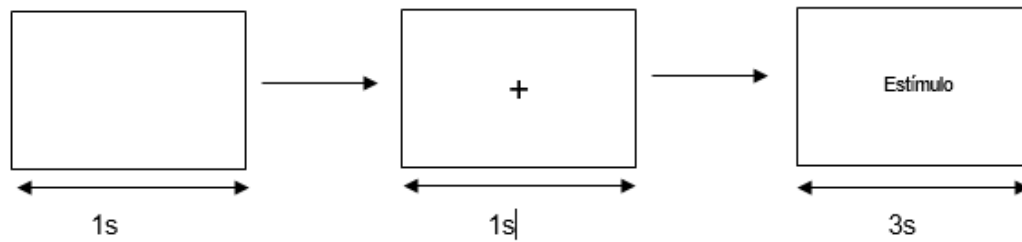


Figura 5.2: diagrama de cada trial durante la prueba LDT

Para programar la tarea con el software E-Prime se tuvieron que fijar ciertos parámetros como:

- El número total de estímulos léxicos que aparecerían durante la grabación. En el presente trabajo se concluyó que serían 100 para tener el mismo número que en las tareas de estudios anteriores: VSTM, VSTM forma y color y Mental Rotation.
- El listado de 100 estímulos léxicos estaba compuesto por un total de 50 palabras y 50 no palabras (ver anexo-1). De las 50 palabras se escogieron comunes y menos comunes mientras que de las 50 no palabras, 25 de ellas eran combinaciones aleatorias de letras y las 25 restantes palabras con letras cambiadas.
- La aparición de los estímulos era totalmente aleatoria y no repetitiva.

Una vez se diseñó el programa, se continuó con el diseño de registro y adquisición de señales.

6. Registro y adquisición de las señales.

Para poder realizar el registro de las señales mientras se llevaba a cabo las tareas cognitivas, se necesitó una serie de dispositivos (hardware) y programas (software).

6.1. Dispositivos empleados para la grabación de señales EEG

Para poder realizar la grabación de las señales EEG, se necesitaban los electrodos (como se menciona en el apartado 3.3.4.1 del proyecto) y un amplificador de señales, ya que las señales EEG son de baja magnitud.

6.1.1. Electrodos

Durante la grabación se utilizaron un total de 31 electrodos, 29 de los cuales eran electrodos de anilla y 2 de los cuales eran con pinza (utilizados para los lóbulos).

Estos electrodos eran situados en la cabeza a partir de un gorro que sigue el sistema 10/10 modificado. El sistema 10/10 hace referencia a la manera de colocar los electrodos en la cabeza siguiendo una proporción (10% y 10%) respecto a unas medidas generales tanto anteroposterior, sagital y axial del cráneo. En este caso, el 10% del perímetro del cráneo (Jurcak, V., Tsuzuki, D., & Dan 2007).

De esta manera se consigue que todos los electrodos estén colocados de forma equidistante, una premisa fundamental para obtener una señal EEG correcta para su posterior análisis. También, permite mantener estandarizados los métodos de grabación EEG para diferentes estudios.

En la figura 6.1 se puede observar la disposición de los electrodos en el cráneo utilizados en el presente estudio.

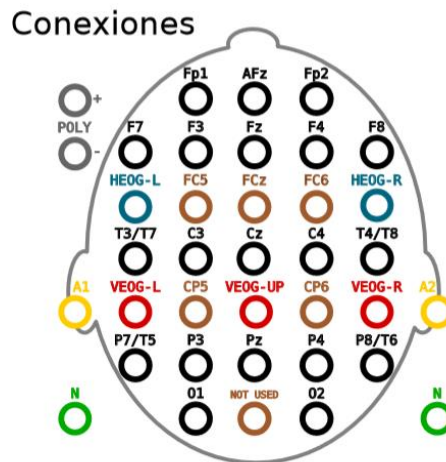


Figura 6.1: localización de los electrodos en las grabaciones EEG

Como se puede observar en la ilustración anterior, se disponía de un total de 31 canales. De los 31 canales, se destinó 4 de ellos al registro ocular (Electrooculography, EOG). El registro de la actividad ocular fue de suma importancia para el posterior procesado y la eliminación de artefactos oculares. Estos canales fueron el EOG vertical (VEOG) y EOG horizontal (HEOG). En la Figura 6.2 se puede observar la disposición en 3D de los electrodos oculares.

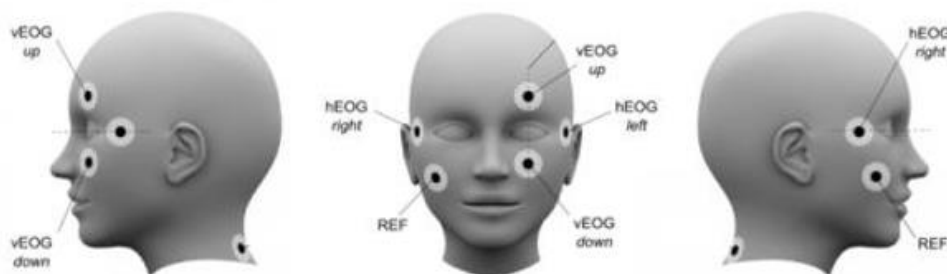


Figura 6.2: disposición de los electrodos EOG (Nadezda Kalinina. Diseño de un protocolo para el registro simultáneo de señales de eeg y tareas de memoria. aplicación a la enfermedad de alzheimer. (Universitat Politècnica de Catalunya (UPC))).

A la hora de colocar los canales, se utilizó como voltaje de referencia para el resto de canales el promedio de todos los canales conectados.

Durante la colocación de los electrodos, se utilizó un gel conductor. El gel conductor tiene la función de ayudar a mejorar la calidad de la señal permitiendo obtener la impedancia de conexión entre los electrodos y el cuero cabelludo adecuada.

6.1.2. Amplificador Mitsar

Como se ha comentado anteriormente, para poder obtener con mayor calidad la señal EEG fue necesario el uso de un amplificador. Para este estudio, se utilizó el amplificador Mitsar-EEG 202-31, cuyas especificaciones técnicas se recogen en el anexo-2. En la figura 6.5 se puede observar una representación del amplificador.



Figura 6.5: amplificador Mitsar-EEG 202-31

El dispositivo Mitsar-EEG 202-31 dispone de 31 canales EEG y una banda de frecuencia de 0Hz-150Hz y puede conectarse mediante USB al PC.

6.2. Programas utilizados para la grabación EEG

Para adquirir la señal EEG y los potenciales relacionados con los eventos visuales (ERP, Event-related Potential), se ha empleado el programa "WinEEG". El software "WinEEG" permite grabar, editar y analizar grabaciones EEG a través de un amplificador Mitsar. En la figura 6.6 se puede observar la interfaz de dicho programa.

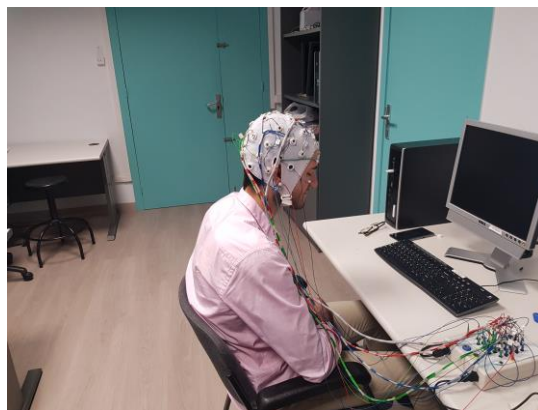


Figura 6.7: sujeto durante las sesiones de grabación EEG



Figura 6.8: sujeto durante las sesiones de grabación EEG

7. Procesamiento de la señal

Uno de los principales puntos antes de procesar la señal fue el pre procesamiento de esta. La parte del pre procesamiento consta de diferentes filtrados para poder eliminar diferentes artefactos que hayan podido aparecer durante la grabación de las señales.

Tanto la parte de pre procesamiento como procesamiento de la señal, se ha realizado con el software Matlab. Matlab es un programa de computación numérica y lenguaje de programación. Para el presente estudio, fue de gran utilidad a la hora de realizar el programa de procesado de las señales.

7.1. Pre-procesamiento de las señales EEG

Antes de realizar el procesamiento de las señales, una parte fundamental fue el pre-procesamiento. Este constó de dos partes diferenciadas: el filtrado y la segmentación.

7.1.1. Eliminación de artefactos oculares

Como se comentó en los objetivos del proyecto, una de las variaciones respecto al trabajo previo (Nadezda Kalinina 2018) era la implementación de un pre-procesamiento para eliminar los artefactos oculares que aparecían en las grabaciones EEG. Es por ello que en este proyecto se utilizó la herramienta de Matlab EEGLAB. EEGLAB permite el procesamiento con ICA (Independent Component Analysis). Se trata de un método estadístico que permite separar fuentes de señales cerebrales y de esta manera eliminar las fuentes relacionadas con artefactos. El proceso permite separar las señales EEG en sus distintas componentes para poder eliminar la contribución de estos artefactos. En el procesamiento de las señales EEG, ICA ha demostrado tener buena capacidad separando las señales EEG en fuentes funcionalmente independientes, como las componentes neuronales y las componentes provocadas por artefactos (oculares, musculares...) (López et al. 2014). Dadas sus ventajas vistas en investigaciones en EEG, se decidió implementar dicha función en el presente estudio.

El concepto de ICA se basa en lo siguiente, la señal EEG de n canales, $x = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ es generada por m fuentes independientes $s = [s_1, s_2, \dots, s_m]$ de tal manera que:

$$x = As$$

donde A es una matriz $n \times m$ del modelo. La tarea que realiza ICA es la de recuperar una versión $u = Wx$, de la fuente original s , idénticas excepto por la escala y la permutación, mediante la búsqueda de una matriz cuadrada W especificando filtros espaciales que

invierten el proceso de mezcla lineal.

Por tanto, ICA intenta identificar una matriz W tal que:

$$W \approx A^{-1}$$

Por lo tanto, la matriz u resultante es:

$$u = WA(s) \approx s$$

La única exigencia para el correcto funcionamiento de ICA es que las señales originales, sean en cualquier instante de tiempo t , independientes. Durante el trabajo, se realizó el procesamiento con ICA a fin de descomponer en componentes las señales y ver cuáles tenían una actividad principal en los electrodos VEOG y HEOG a fin de eliminarlos.

En la figura 7.1, se puede observar un fragmento de la señal EEG para todos los canales antes de ser procesada. En la figura 7.2 y 7.3, se puede observar las componentes de dicha señal después de haber aplicado ICA.

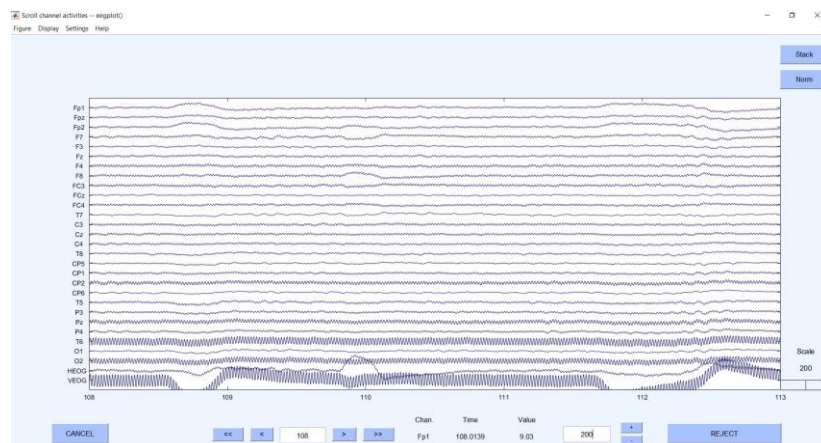


Figura 7.1: fragmento temporal de los canales de la señales EEG

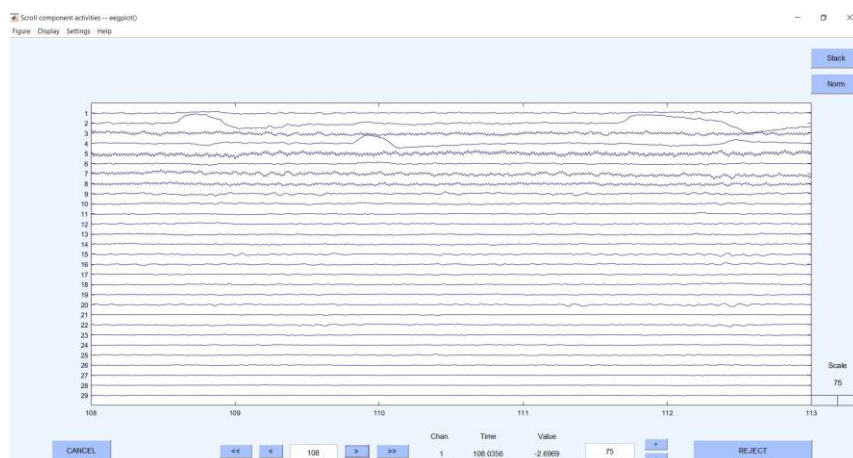


Figura 7.2: fragmento temporal componentes de la señal EEG después de aplicar ICA

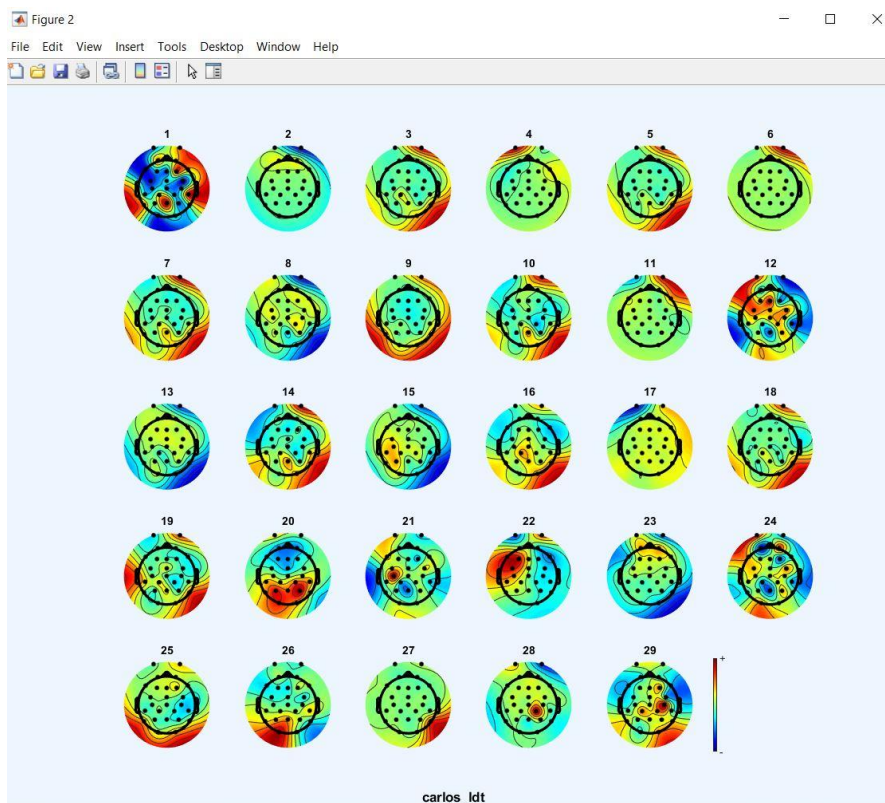


Figura 7.3: mapa de colores de la zona del cerebro dónde más afectan cada componente

Finalmente, en la figura 7.4, se puede observar una imagen de cómo quedó una señal después de eliminar los artefactos oculares.

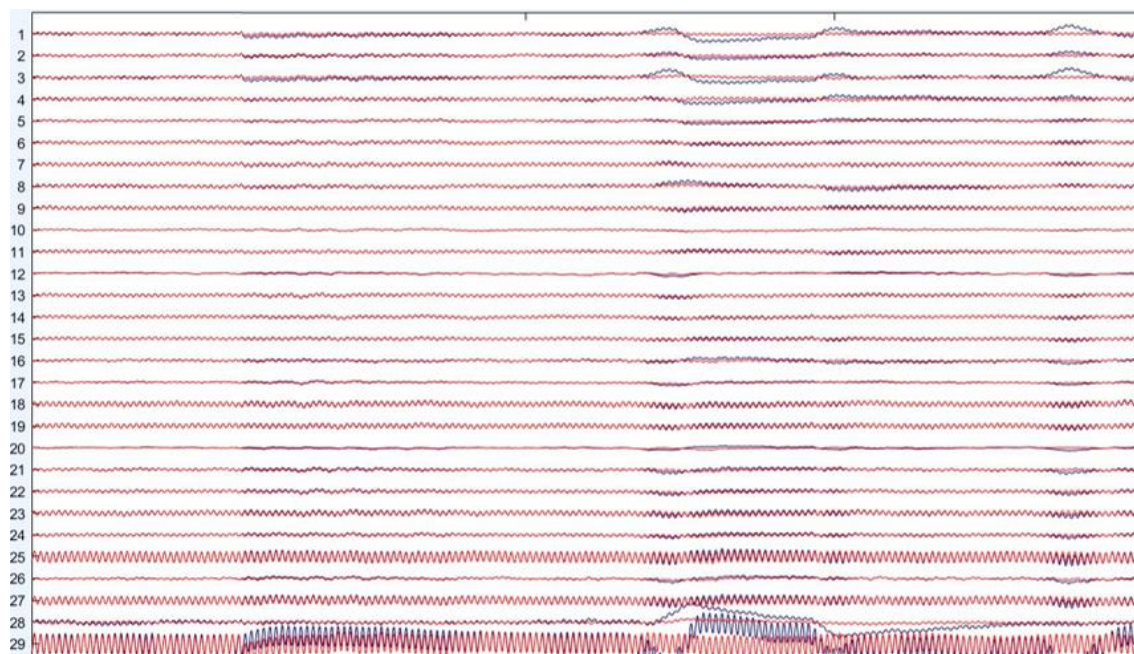


Figura 7.4: representación de la señal EEG antes de eliminar los artefactos oculares (en azul) y después de la eliminación de dichos artefactos (en rojo)

7.1.2. Filtrado de la señal

El objetivo del filtrado fue eliminar los artefactos que pudieran haber surgido durante el proceso de grabación, ya que estos podían afectar de manera considerable a los resultados obtenidos. Cabe destacar que el filtrado se realizó en todos los canales. En total, se aplicaron dos filtros durante el pre-procesamiento:

- Filtro notch: el filtro notch fue empleado con el objetivo de rechazar la frecuencia de 50Hz provocada por la línea de potencia. El filtro Notch se encargaba de rechazar el ruido únicamente de 50Hz. Para implementar dicho filtro, se utilizó la función de Matlab “f.design” con un filtro *bandstop* como se puede observar en la figura 7.5.

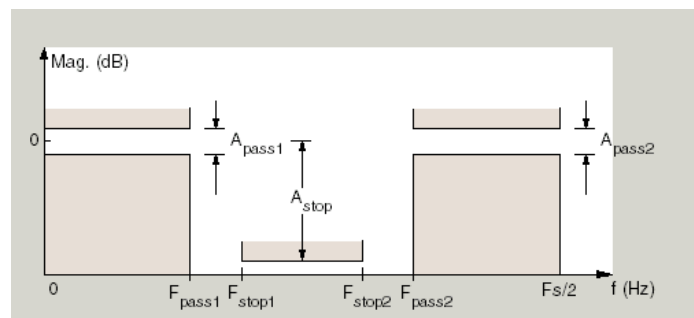


Figura 7.5: representación gráfica del filtro *bandstop*. (Fdesign.bandpass. 2019. <https://es.mathworks.com/help/dsp/ref/fdesign.bandpass.html>)

- Filtro paso banda: en este trabajo, se propuso también un filtro paso banda para eliminar las frecuencias más altas (por encima de 80Hz) y las frecuencias más bajas (por debajo de 0.5 Hz). Para ello, al igual que con el filtro notch, se usó la función “f.design” de Matlab, pero con un filtro paso banda. En la figura 7.6 puede verse la representación gráfica de dicho filtro.

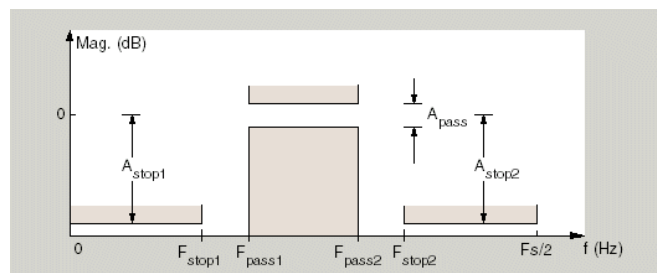


Figura 7.6: representación gráfica del filtro *bandstop*. (Fdesign.bandstop. 2019. <https://es.mathworks.com/help/dsp/ref/fdesign.bandstops.html>)

En el anexo-4 y el anexo-5 se puede encontrar los parámetros utilizados en el filtro *bandpass* y *bandstop*.

7.1.3. Segmentación

Como se comenta en anteriores capítulos, a cada estímulo cognitivo se le corresponde una actividad cerebral determinada. A la hora de realizar el estudio de las señales EEG, como el objetivo del estudio era el estudiar la actividad cerebral asociada a las tareas cognitivas, se realizó una segmentación en épocas de la señal. Para realizar esta segmentación, se propuso una ventana con una duración diferente en función de cada tarea cognitiva.

A la hora de realizar esta segmentación, se utilizaron dos metodologías distintas: “stimulus-locked” y “response-locked”. La diferencia entre ambas es el origen de referencia que se toma a la hora de seleccionar la ventana temporal. Mientras que el método “stimulus-locked” coge como referencia el instante en el que se muestra por pantalla el estímulo, el método “reference-locked” coge como referencia el instante de respuesta motora por parte del sujeto,

Para este proyecto, se decidió utilizar el “stimulus-locked” en todas las tareas ya que el tiempo de respuesta era bajo y con poca variabilidad. Por otro lado, debido a que los tiempos de respuesta presentaban una mayor variabilidad, se decidió utilizar el “response-locked” en la tarea mental rotation.

7.2. Procesado y análisis de la señal

Durante el estudio de la señal EEG, se observaron valores de las señales que no tenían conexión lógica (correlación espuria). Por ello, con la finalidad de eliminar estos artefactos que podrían tener origen muscular u ocular, se decidió implementar un procesado basado en la umbralización. Se obtuvo la media y la desviación estándar (SD) en cada canal y se estableció un umbral en el cual se rechazó aquella información que estuviera 5 veces por encima de la SD.

Durante el análisis de la señal, se hicieron dos análisis diferentes: análisis de potenciales evocados y análisis tiempo-frecuencia.

7.2.1. Análisis de Potenciales Evocados

Esta prueba es ampliamente utilizada para estudiar la actividad eléctrica cerebral frente a estímulos externos. Coles y Rugg (1995) (M.D.Rugg&M.G.Coles 1995) definieron los ERP como fluctuaciones en el voltaje del EEG provocadas por sucesos sensoriales, motores o cognitivos. Estos cambios adoptan la forma de picos y dan información acerca de los procesos cognitivos que los subyacen.

En su valoración, se tienen en cuenta parámetros como la latencia y la amplitud.

- Latencia: tiempo en ms desde el inicio del estímulo hasta la producción de un cambio eléctrico o respuesta. El punto de la respuesta que suele medirse para establecer la latencia es su inicio, aunque también se puede utilizar el pico.
- Amplitud: diferencia en mv entre el punto de máxima altura de la onda y la media de los valores obtenidos durante la línea de base pre-estímulo.

A la hora de clasificar los potenciales evocados hay diversos criterios. Una clasificación que tiene en cuenta el estímulo que se utiliza es: visuales, auditivos o somato-sensoriales y cognitivos.

- Visuales: sirven para explorar el funcionamiento del nervio óptico y las vías visuales cerebrales. Se realizan estimulaciones visuales como por ejemplo flashes en un monitor de ordenador y se registra la respuesta con electrodos.
- Auditivos: estudian la vía auditiva hasta el cerebro. El paciente escucha sonidos de distintas intensidades y se mide la respuesta mediante electrodos.
- Cognitivos: estudian la respuesta a ejercicios de atención memoria o tareas cognitivas.

Cabe destacar cuatro ventajas fundamentales que presenta el registro de potenciales evocados. La primera que es una técnica no invasiva. En segundo lugar, permite obtener una medida de la actividad cerebral en contextos en los que la obtención de una respuesta de conducta puede ser problemática, como puede ser pacientes en coma, niños pequeños etc. La tercera ventaja consiste en que el registro de ERP aporta múltiples datos como el tiempo de reacción, amplitud, latencia polaridad y topografía. Finalmente, la resolución temporal del registro nos permite estudiar la evolución de la actividad neuronal casi en tiempo real (Isabel Núñez-Peña, Corral, and Escera 2004).

En relación al presente proyecto, se ha visto en estudios que los potenciales evocados se pueden emplear para caracterizar la respuesta cerebral en casos de deterioro cognitivo como la EA (Chapman et al. 2007). Por ello, a partir de las señales grabadas, se ha calculado los parámetros de amplitud y latencia.

7.2.2. Análisis tiempo-frecuencia

Las señales electromagnéticas cerebrales no son estacionarias, lo cual implica que sus características dependen del instante de observación (Blanco, S.; Garcia, H.; Quiroga, R.Q.; Romanelli, L.; Rosso 1995). Es por ello que resulta importante realizar un análisis tiempo-frecuencia de los registros.

En estudios previos del grupo de investigación se realizó el análisis de las componentes tiempo-frecuencia mediante el uso de la transformada corta de Fourier (Short-time Fourier transform, STFT). La STFT está relacionada con la transformada de Fourier usada para determinar el contenido en frecuencia sinusoidal y de fase en secciones locales de una señal, así como sus cambios con respecto al tiempo.

La STFT consiste en seleccionar segmentos de la señal mediante una serie de ventanas temporales (*Time Frequency and Wavelets in Biomedical Signal Processing* 1998). Dado los segmentos seleccionados, se pueden considerar estacionarios siempre que la ventana sea suficientemente pequeña. El siguiente paso consiste en aplicar la transformada digital de Fourier (DFT) en cada ventana, pudiendo obtener una evaluación temporal de la señal.

Uno de los problemas del STFT es que tiene una resolución fija. El ancho de la función de ventana está relacionado con el cómo la señal es representada, esto determina si hay buena resolución en frecuencia (las componentes de frecuencia que están cerca pueden ser separadas) o buena resolución en tiempo (el tiempo en cuyas frecuencias cambian) (Rioul and Vetterli 1991).

Es por ello que en el presente proyecto se decidió mejorar la representación tiempo-frecuencia empleando la transformada Wavelet. La transformada Wavelet (TW) es eficiente para el análisis de señales no estacionarias. La principal diferencia con respecto a la STFT está en que la Transformada Wavelet presenta una resolución variable en el plano tiempo-frecuencia, es decir, ofrece una buena resolución temporal a altas frecuencias y una buena resolución en frecuencia para frecuencias bajas. Esta técnica es altamente utilizada en análisis de señales y varios estudios han concluido que en la Transformada Wavelet es más eficiente que STFT en el análisis de señales no estacionarias (Milon 2017).

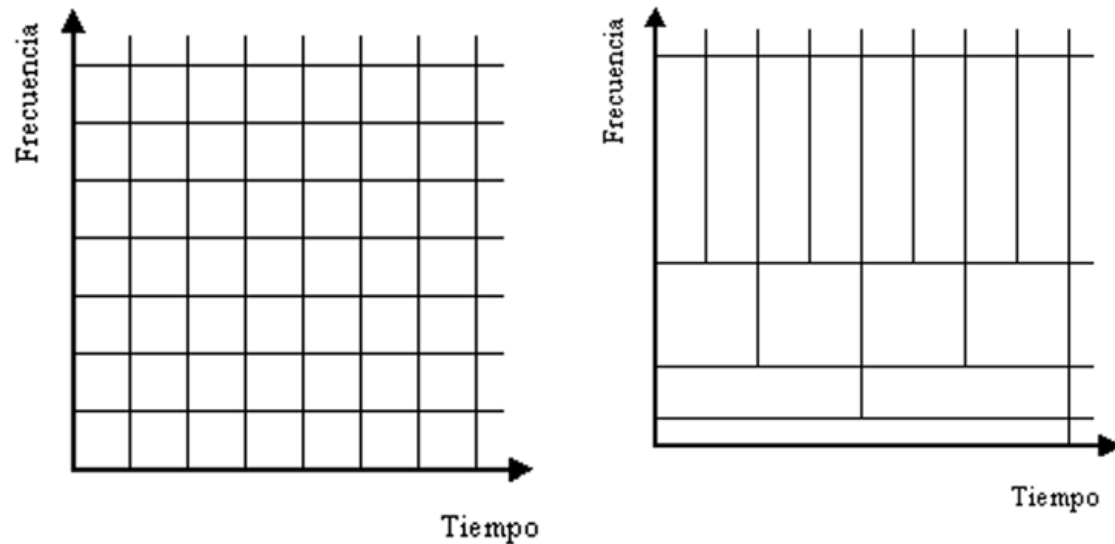


Figura 7.7: división del plano tiempo-frecuencia para la STFT (izquierda) y la transformada wavelet (derecha).

Para obtener un análisis de las características tiempo-frecuencia, la TW parte de una función wavelet básica o también conocida como ‘mother wavelet’. Esta función estará limitada en el tiempo y no excesivamente concentrada en frecuencia. Existe una amplia variedad de funciones wavelet básicas, cada una presentará distintas características que la harán más adecuada para según qué tipo de datos. En el caso de las señales de EEG una función wavelet madre muy utilizada es la wavelet de Morlet (Roach and Mathalon 2008). La función wavelet de Morlet se define como:

$$\psi(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi \cdot \Omega_b}} \cdot \exp(j2\pi\Omega_c t) \cdot \exp\left(\frac{-t^2}{\Omega_b}\right),$$

Donde Ω_b es el parámetro de ancho de banda y Ω_c es la frecuencia central de la función wavelet. En este proyecto, ambos valores han tomado el valor 1, de esta manera se puede obtener una buena relación entre las resoluciones temporal y frecuencial (Hirano et al. 2008).

7.2.2.1. Parámetros espectrales

Una de las formas más utilizadas para el análisis de las características de una señal consiste en la observación de la distribución de potencia en el dominio de la frecuencia, para ello se utiliza la función densidad espectral de potencia (Power Spectral Density, PSD). La PSD de una señal es una función matemática que informa de cómo está distribuida la potencia sobre las distintas frecuencias de la que está formada.

- **Potencia relativa:** la potencia relativa (RP) de una señal se define como la cantidad de energía de esta misma por unidad de tiempo. Para estimarla es posible sumar la contribución de cada componente del espectro de potencia de una señal. Esta definición se utiliza para calcular la potencia en una determinada banda de frecuencias, con la que se obtiene la potencia absoluta (AP) en una banda. Si dividimos la AP en una banda entre la potencia en todo el rango de frecuencias obtenemos la potencia relativa. El cálculo de la RP presenta menor variabilidad por grupo que las medidas de la AP. Las bandas utilizadas para calcular la potencia relativa fueron: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alfa (8-13Hz), Beta1 (13-19Hz), beta2 (19-30Hz) y Gamma (30-80Hz). (Leuchter et al. 1993).

En relación a la aplicación de la RP, se ha utilizado varios ámbitos. En el campo relacionado con el estudio de señales EEG, podemos encontrar el uso en la epilepsia (Alper et al. 2008; Clemens, Szigeti, and Barta 2000; Darcey and Williamson 1985), en el ámbito de la esquizofrenia (Knott et al. 2001), en la depresión (Sachs et al. 2004) y en la demencia (Berendse et al. 2000).

- **Potencia absoluta:** se define como el valor máximo de la PSD en un rango de frecuencias dado. Está muy relacionado con la RP.
- **Frecuencia mediana:** la frecuencia mediana (Median Frequency, MF) se usa para resumir de una forma global el contenido de la densidad espectral de potencia. Se define como la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área de esta función (Poza Crespo 2008).

Este parámetro se ha utilizado en numerosos estudios que analizaban la actividad electromagnética cerebral. Por ejemplo, para estudiar patrones EEG en epilepsia, para exploraciones en la dinámica cerebral asociada a actividad EEG en esquizofrenia, en depresión y demencia (Nadezda Kalinina 2018).

- **Entropía de Shannon:** en el ámbito de la teoría de la información, se encarga de medir la incertidumbre de una fuente de información. El concepto de entropía es considerado una “medida del desorden”. Es por ello que es útil para determinar el desorden de una señal (Powell and Percival 1979).

7.2.3. Análisis estadístico

Los parámetros calculados en el análisis de potenciales evocados y en el análisis tiempo frecuencia, fueron sometidos a un análisis estadístico a fin de comprobar diferencias significativas entre las señales durante la realización de tareas cognitivas y las señales con los ojos abiertos (señales basales).

Siguiendo con la metodología empleada en el estudio previo, se empleó el test de Wilcoxon. El test de Wilcoxon es una prueba no paramétrica para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas y determinar si existen diferencias entre ellas. Se utiliza como alternativa a la prueba t de Student cuando no se puede suponer la normalidad de dichas muestras. Debe su nombre a Frank Wilcoxon, que la publicó en 1945 (Wilcoxon 1945). Al ser esta una prueba no paramétrica de comparación de muestras relacionadas, no necesita de una distribución específica.

El estudio se realizó para cada sujeto y por cada tarea con un p-value final promedio por el tipo de tarea. Se utilizó la significancia estadística al igual que en el estudio precedente de $\alpha=0.05$.

8. Resultados obtenidos

8.1. Análisis de potenciales evocados

El análisis de potenciales evocados se realizó después de las fases de segmentación y filtrado de la señal. En dicho análisis, se procedió a calcular los parámetros de latencia y amplitud como se resume en el apartado 7.2.1.

Para el cálculo de la latencia y de la amplitud, se obtuvo el promedio de los canales en las zonas central parietal y occipital (en concreto CP1, CP2, CP5, CP6, Cz, Pz, P3, P4, O1). Varios estudios han señalado que en estas regiones cerebrales es dónde se encuentra de forma más destacada la señal de potenciales evocados.

A continuación, se muestran dos figuras (figura 8.1 y figura 8.2) en las que podemos observar los valores obtenidos de latencia y de amplitud para cada sujeto y para cada tarea cognitiva. En la tabla 8.1 podemos observar los promedios para cada tarea y sus desviaciones estándar.

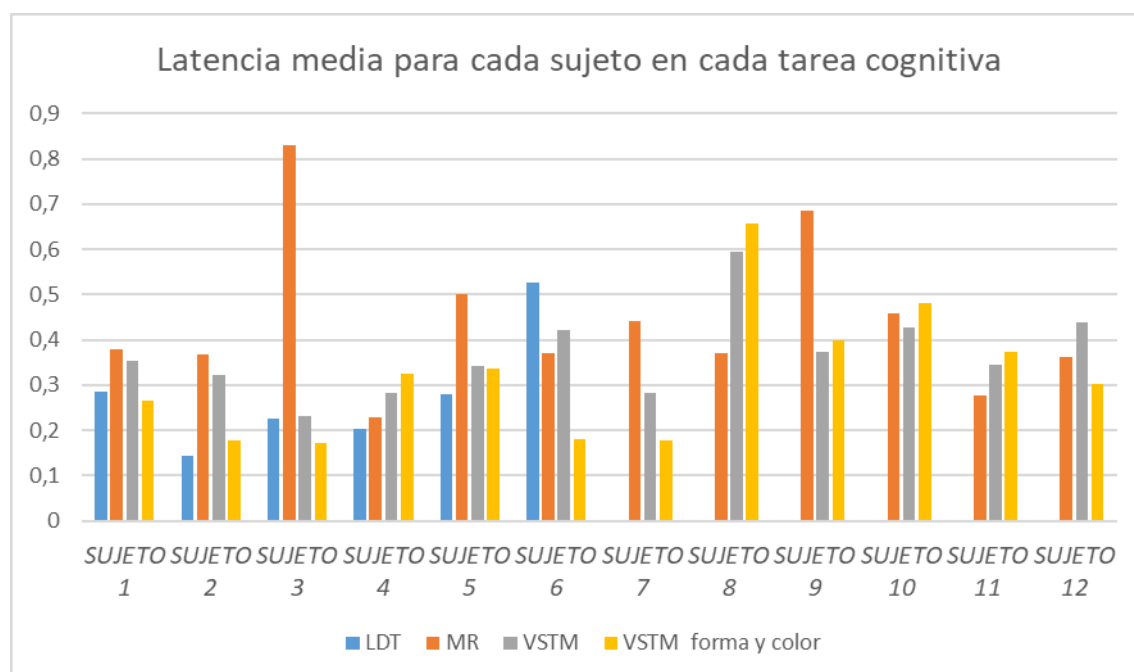


Figura 8.1: Representación gráfica de la latencia media en los canales (CP1, CP2, CP5, CP6, Cz, Pz, P3, P4, O1) para cada sujeto para cada tarea cognitiva.

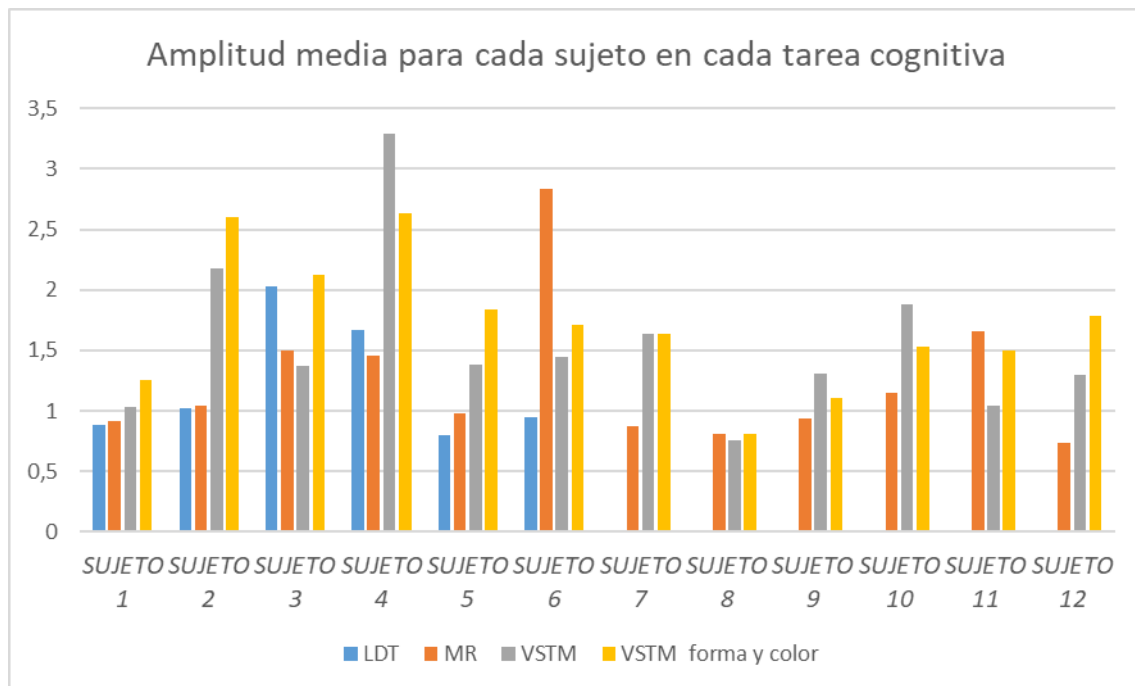


Figura 8.2: Representación gráfica de la amplitud media en los canales (CP1, CP2, CP5, CP6, Cz, Pz, P3, P4, O1) para cada sujeto para cada tarea cognitiva.

Comentar que en los sujetos 7-12 no aparecen los valores en la LDT ya que fue implementada en este proyecto con los nuevos sujetos.

Tarea cognitiva	Promedio latencia	Promedio Amplitud	SD latencia	SD amplitud	Ventana temporal para el cálculo de parámetros
LDT	0,2773	1,2267	0,1331	0,5017	[0,3-0,6]
MR	0,4393	1,2393	0,1610	0,5826	
VSTM	0,3677	1,5508	0,0909	0,6669	[0,3-0,6]
VSTM forma y color	0,3207	1,7102	0,1395	0,5495	[0,3-0,6]

Tabla 8.1: Representación de los valores medios de la amplitud y latencia, de las desviaciones estándar (SD) y de la ventana temporal empleada.

Como se comenta anteriormente, las señales electromagnéticas cerebrales son no estacionarias (Blanco, S.; Garcia, H.; Quiroga, R.Q.; Romanelli, L.; Rosso 1995), lo cual implica que sus características dependen del instante de observación. Es por ello que los métodos de análisis temporal no son capaces de detectar las características fundamentales de la señal, y por ello se puede obtener resultados muy variables como se puede observar en las figuras anteriores.

8.2. Resultados del análisis tiempo frecuencia

Después de haber obtenido la transformada Wavelet, se procedió al cálculo de los parámetros espectrales (RP, MF y entropía de Shannon). Para el cálculo de los parámetros y comparación entre la realización de tareas cognitivas y el estado basal, se realizó un promedio entre cada tarea en las ventanas temporales definidas anteriormente, de manera que se obtiene un promedio para cada electrodo para cada ventana.

En primer lugar, al ser uno de los objetivos importantes del estudio, se procedió a evaluar si había diferencias significativas en los resultados con la implementación del pre-procesado con ICA. En la figura 8.3, se puede observar los resultados del cálculo de potencia relativa en la banda de frecuencia delta.

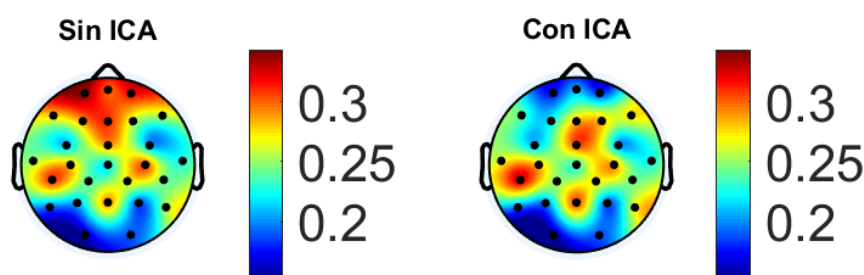


Figura 8.3: comparación gráfica de la potencia relativa en la banda de frecuencia delta con el pre-procesado con ICA y sin el

Como se puede observar, los valores obtenidos en el procesado sin ICA, presentan una mayor potencia (RP_{delta}). Este aumento es debido a los artefactos biológicos oculares producidos durante el parpadeo o los movimientos oculares que afectan en mayor medida en esa zona. Después de realizar el procesado con ICA, se pudo observar como esta actividad aumento en los electrodos de la parte frontal anterior se reduce.

A continuación, se muestra una comparación de los parámetros espectrales calculados (RP, AP y MF) en el análisis tiempo frecuencia para cada tarea cognitiva. Destacar que dicha comparación era con el estado basal antes del estímulo.

- Tarea de decisión léxica (LDT)

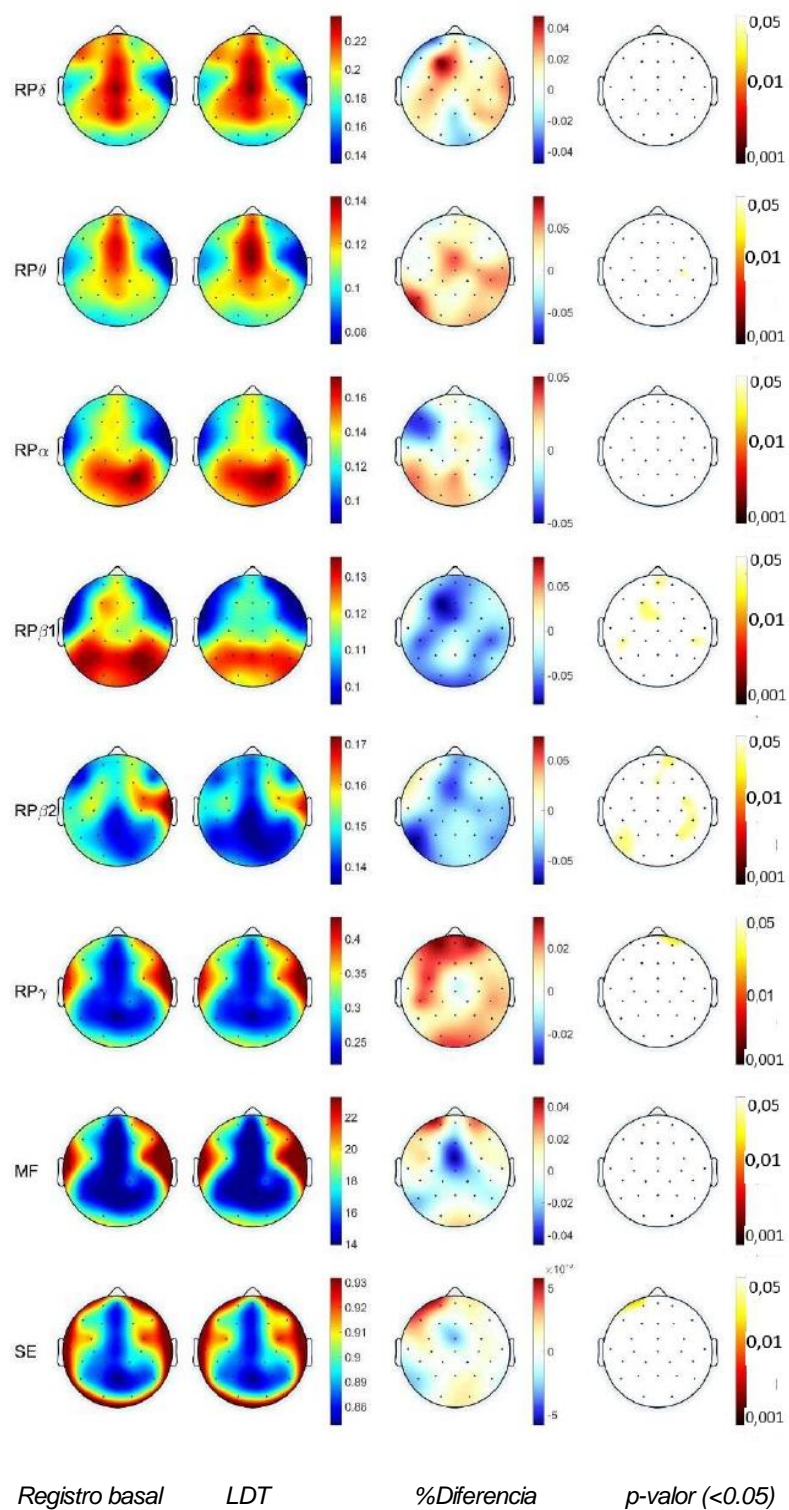


Figura 8.4: comparación gráfica de los parámetros espectrales con el registro basal para la LDT.

En la figura 8.4 se puede observar la FM, la RP y la AP para la LDT.

En la tarea de decisión léxica, se observó que las diferencias en la FM con el estado basal no fueron significativas.

Por otro lado, en el cálculo de potencia relativa, se pudo observar variaciones en las bandas de frecuencia β_1 , β_2 y γ . Estas variaciones estuvieron mayormente presentes en las bandas β_1 (anterior, frontal central y temporal derecha) y β_2 (zonas temporal izquierdo, frontal central, frontal anterior y central parietal) por decremento.

Finalmente, en el cálculo de la entropía de Shannon, se encontraron diferencias significativas por incremento en la zona anterior.

- Tarea VSTM

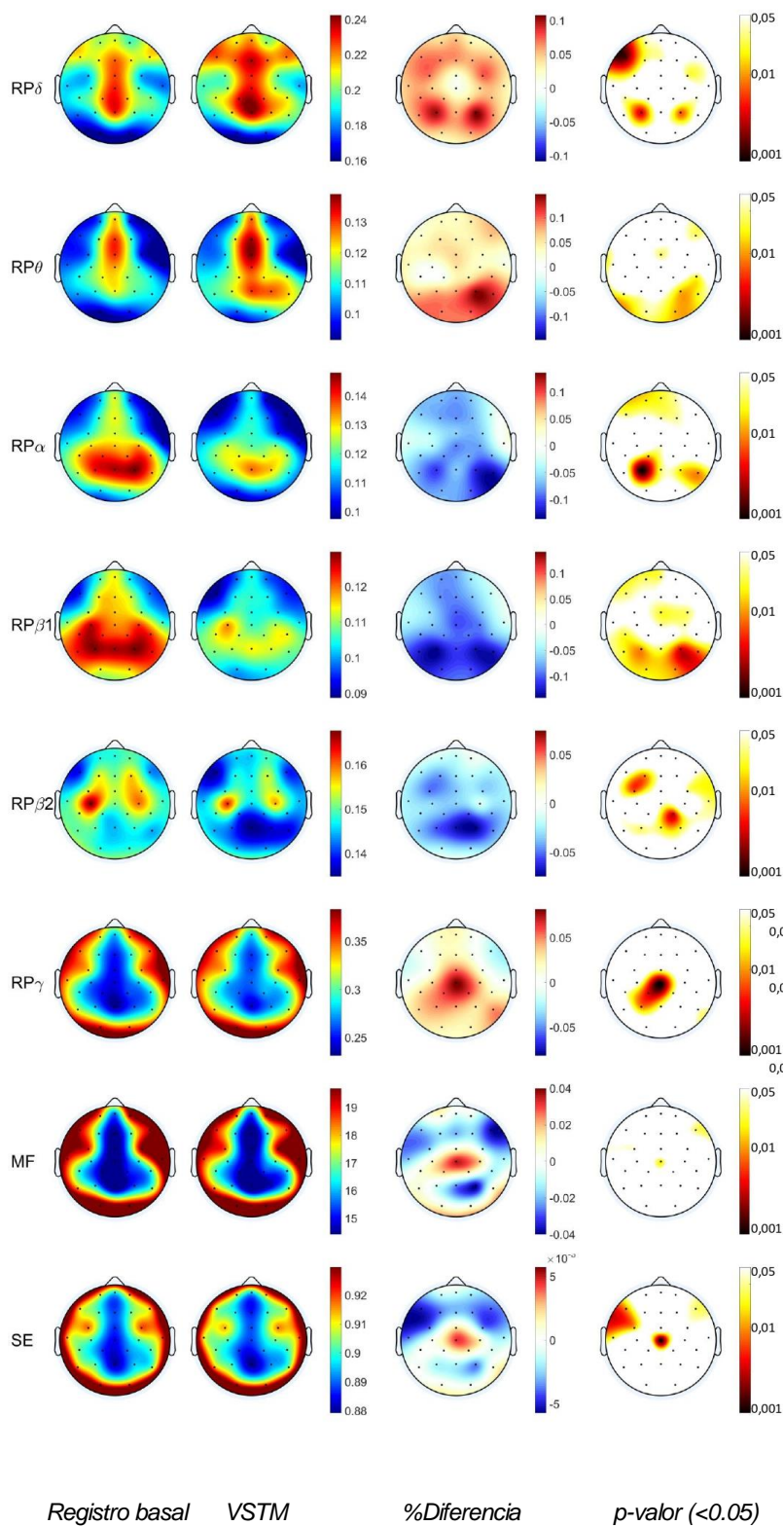


Figura 8.5: comparación gráfica de los parámetros espectrales con el registro basal para VSTM.

En la figura 8.5 se puede observar la FM, la RP y la AP para la VSTM.

En la tarea VSTM, en el cálculo de potencia relativa, hubo diferencias significativas en todas las bandas. En la banda δ , se observaron variaciones en las zonas frontal izquierda (mayormente) y centro-parietal izquierda y derecha. En la banda θ se produjeron variaciones en la zona occipital. En la banda α , las variaciones fueron en la región parietal, temporal derecha y frontal anterior. En la banda β_1 , las variaciones fueron en el hemisferio sud y en la zona frontal izquierda. En la banda β_2 , en la zona central-parietal. Por último, en la banda γ se observaron claras diferencias en la zona centro-parietal.

Estas variaciones en la potencia relativa fueron por incremento en las bandas α , β_1 y β_2 y por decremento en las bandas δ y θ .

Por otro lado, se pudo apreciar que las diferencias en la MF fueron muy leves.

Finalmente, en el cálculo de la entropía de shannon, se encontraron diferencias significativas en la zona centro-parietal por incremento y frontal izquierda por decremento.

- Tarea VSTM forma y color

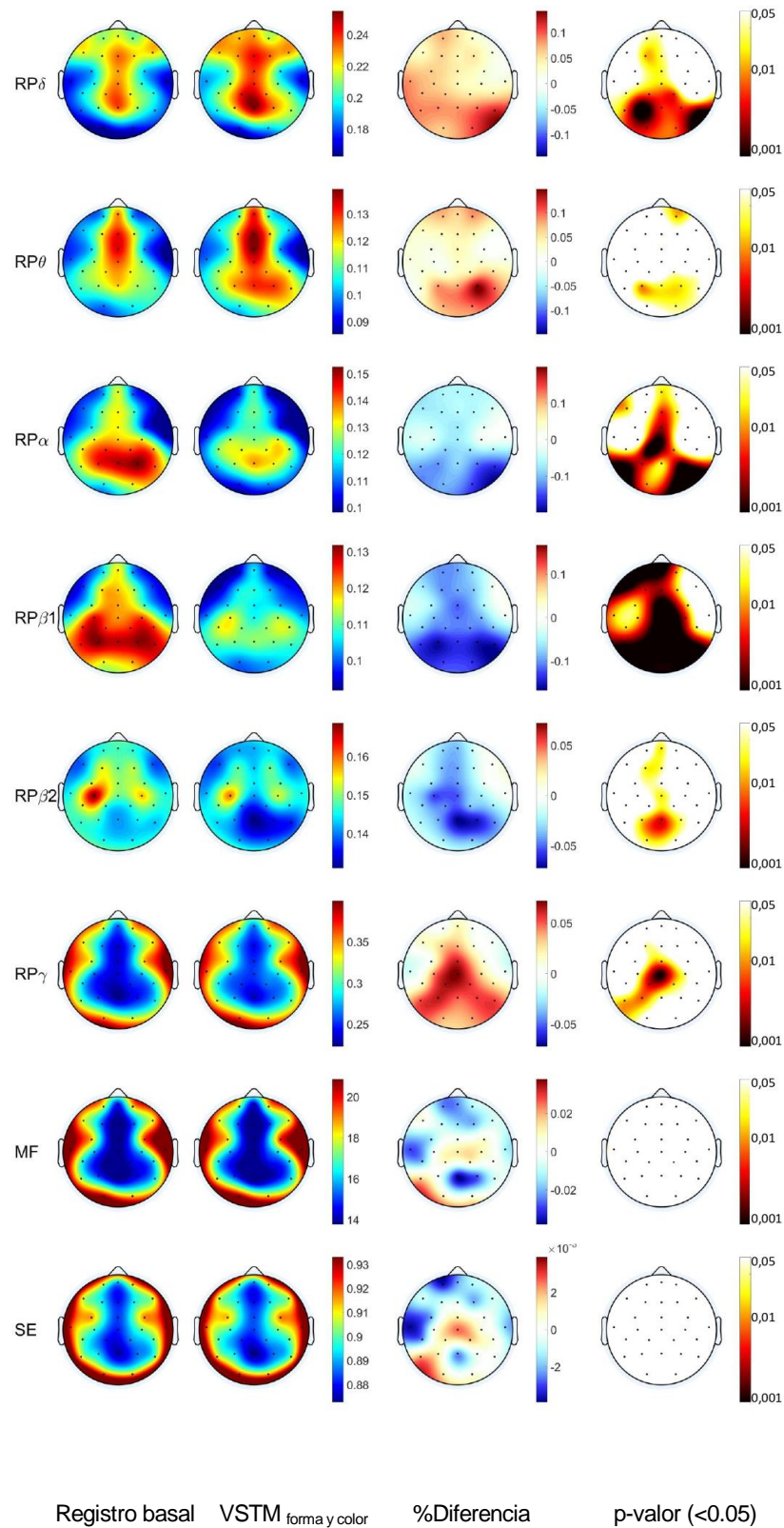


Figura 8.6: comparación gráfica de los parámetros espectrales con el registro basal para la tarea VSTM forma y color.

En la figura 8.6 se puede observar la FM, la RP y la AP para la VSTM forma y color.

En la tarea VSTM forma y color, hubo diferencias entre ambos registros en cada una de las bandas. En la banda δ , se observan variaciones en las zonas del hemisferio sud mayoritariamente. En la banda θ se produjeron variaciones en la zona centro-parietal y parietal derecha. En la banda α , las variaciones fueron en la región del hemisferio sud. En la banda β_1 , las variaciones fueron en el hemisferio sud y en la zona frontal izquierda. En la banda β_2 , en la zona parietal y central-parietal. Por último, en la banda γ se observaron claras diferencias en la zona central.

Estas variaciones en la potencia relativa fueron por incremento en las bandas α , β_1 y β_2 y por decremento en las bandas δ , γ y θ .

Como se puede observar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la MF y la entropía de Shannon entre el registro VSTM forma y color y el registro basal.

- **Tarea de rotación mental**

Como se comenta en uno de los objetivos específicos del proyecto, se quería comprobar si el método “response-locked” era más adecuado a la hora de segmentar las señales en ventanas temporales para aquellas tareas que tuvieran una mayor variabilidad en los tiempos de respuesta.

Durante el estudio, se comprobó que la tarea de rotación mental presentaba tiempos de respuesta muy variados entre ellos en comparación al resto de tareas cognitivas. Por ello se decidió realizar el análisis tiempo-frecuencia empleando las dos metodologías: “stimulus-locked” y “response-locked” para ver cuál de las dos era más idónea.

En la figura 8.7 y en la figura 8.8, se representan los cálculos de los parámetros espectrales para los dos métodos de referencia. Después de realizar el estudio estadístico en ambos casos se pudo observar que el método “response-locked” presentaba resultados estadísticamente más significativos.

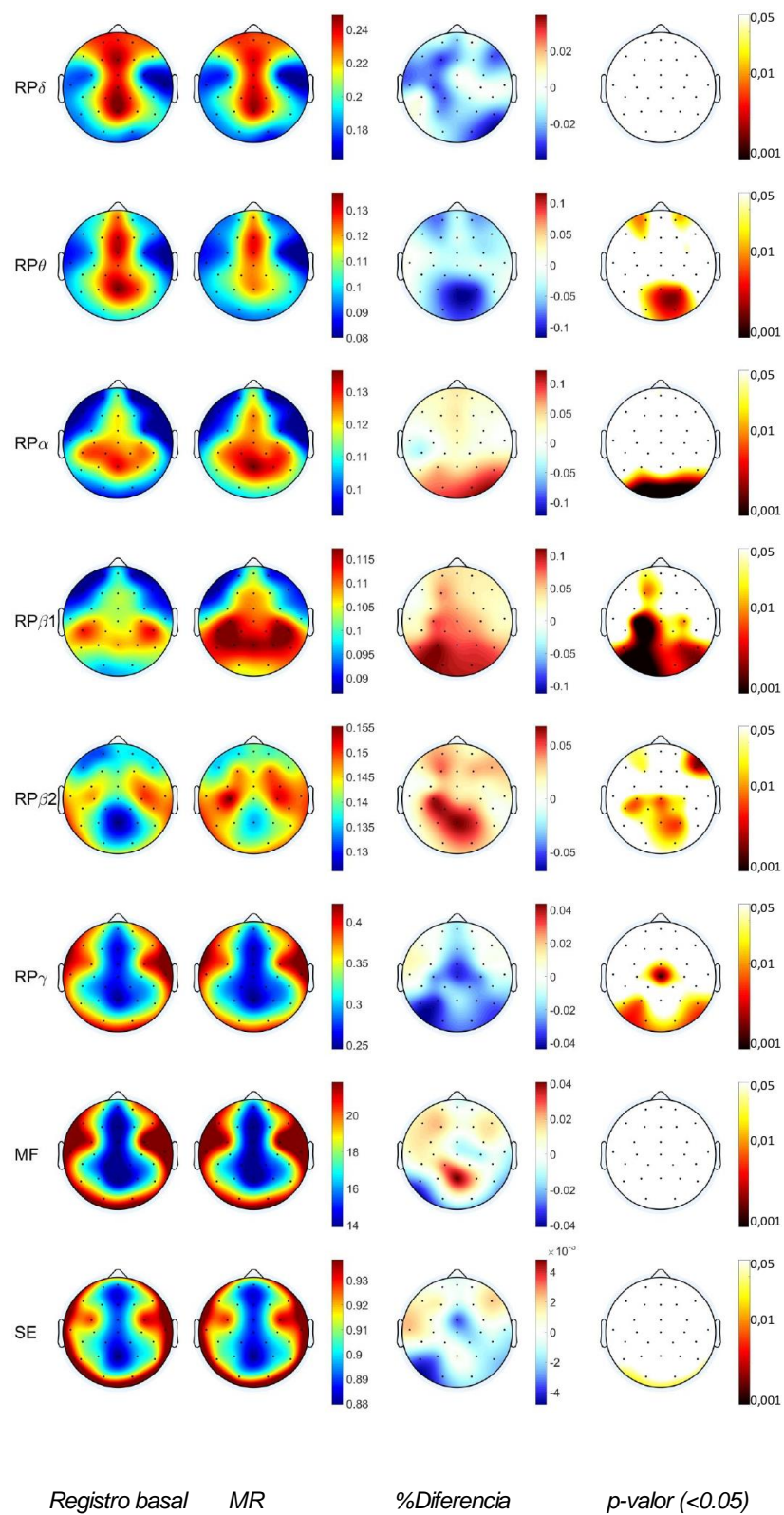


Figura 8.7: comparación gráfica de los parámetros espectrales con el registro basal para la tarea de rotación mental mediante el método "stimulus-locked".

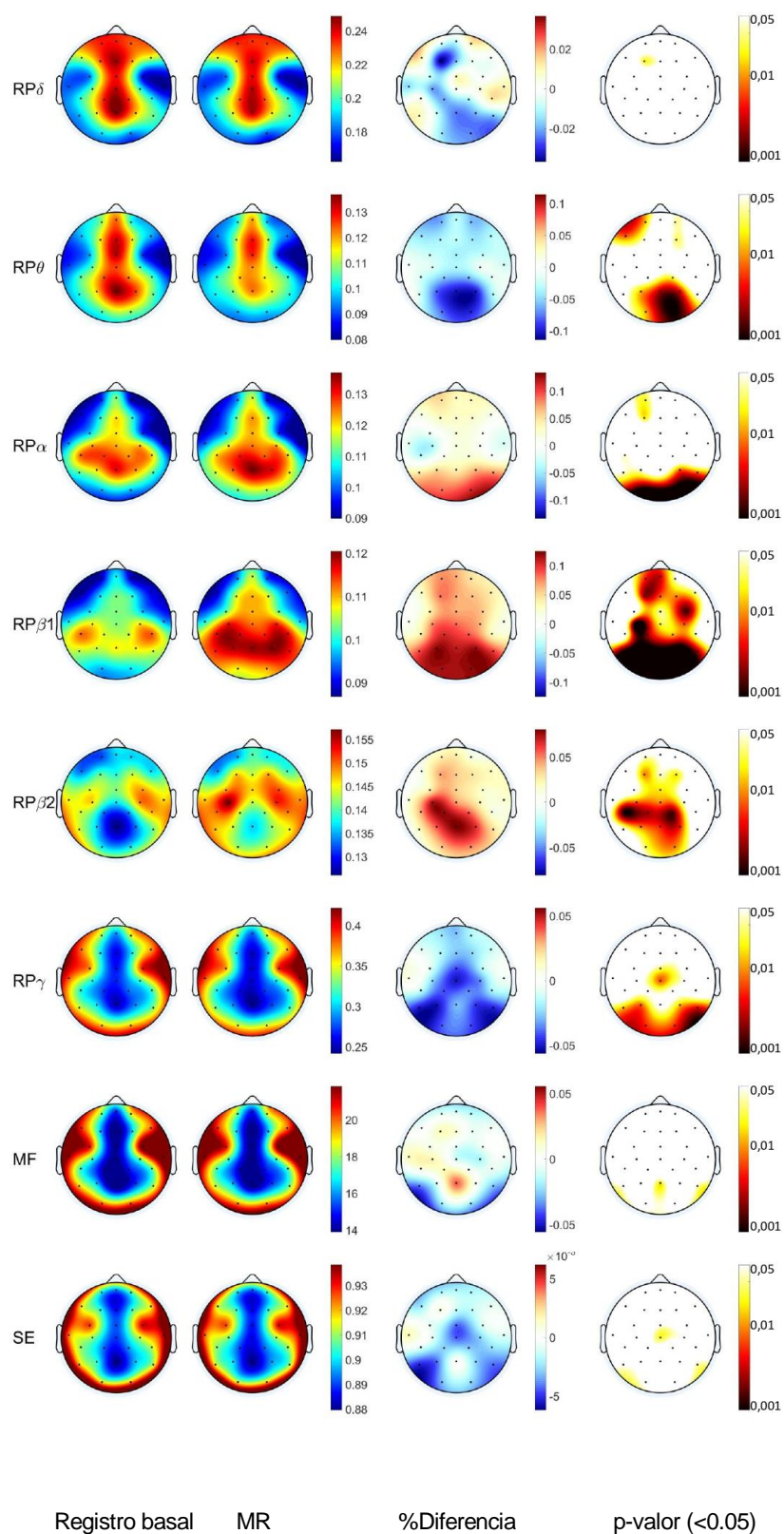


Figura 8.7: comparación gráfica de los parámetros espectrales con el registro basal para la tarea de rotación mental mediante el método "response-locked".

En la figura 8.8 se puede observar la FM, la RP y la AP para la tarea de rotación mental con el método “reference-locked”.

En referencia a la RP, se pueden observar diferencias en todas las bandas. Podemos encontrar diferencias significativas más acentuadas en la parte posterior de la cabeza para las bandas α , $\beta 1$ (por incremento) y θ (por decremento). Por otro lado, en la banda $\beta 2$ se encontraron diferencias significativas en la zona central.

También, se puede apreciar como las diferencias significativas en la MF aparecen ligeramente en la zona central.

Resumiendo, se encontraron variaciones de potencia relativa durante la realización de las tareas cognitivas. Estas variaciones se dieron por decremento en las zonas α , $\beta 1$ y $\beta 2$ y por decremento en las bandas δ , γ y θ en todas las tareas cognitivas. Destacar que las tareas que dieron resultados más significativos en el cálculo de potencia relativa fueron las tareas VSTM forma y color y la tarea de rotación mental. Finalmente se observó una disminución de la MF y de la entropía de Shannon respecto al estado basal en distintas áreas en todas las tareas cognitivas.

Conclusiones

El objetivo principal del proyecto era el de realizar un análisis de señales EEG en sujetos sanos mientras realizaban diferentes tareas cognitivas. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en la que, después de un análisis, se escogió una tarea (LDT) que aportaba información complementaria al resto de tareas ya implementadas, ya que ayudaba a medir la capacidad léxica de los pacientes con EA.

Previamente al análisis de las señales, se tenía como objetivo implementar un pre-procesamiento que permitiera eliminar posibles artefactos oculares que aparecieran durante los registros. Finalmente, gracias al procesamiento con ICA, tal y como se muestra en el estudio se pudo realizar esta limpieza de la señal, de esta manera se puede concluir que los resultados obtenidos son robustos frente a los artefactos oculares.

Posteriormente, se realizaron dos análisis: el análisis de potenciales evocados y el análisis tiempo-frecuencia.

Con el análisis de potenciales evocados, se llegó a la conclusión de que al ser un método para señales estacionarias no era capaz de detectar las características fundamentales de la señal, obteniendo resultados con mucha variabilidad entre ellos. Por ello, se continuó con uno de los objetivos específicos del trabajo, el implementar la transformada Wavelet para poder calcular los parámetros espectrales de la señal. Este análisis permitió demostrar cambios significativos en la realización de tareas cognitivas en comparación a la señal basal antes del estímulo.

Durante el análisis tiempo-frecuencia de la señal, en la segmentación de esta, se tenía como objetivo determinar si, en aquellas tareas cuyos tiempos de respuesta fueran más variables, era mejor usar un método de referencia “response-locked” o “stimulus-locked” en el cálculo de la ventana temporal en cada época. Después de realizar el estudio comparativo con la tarea de rotación mental se llegó a la conclusión que, en tiempos de respuesta variables, era mejor el realizar una ventana adaptativa en cada época.

Para futuras líneas se podría ampliar la base de registros con nuevos sujetos con el fin de aportar mayor información y poder implementar un protocolo en pacientes con EA.

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores del proyecto, Alejandro Bachiller y Carolina Migliorelli, por todo el apoyo y ayuda que me ha proporcionado en las fases del trabajo.

Segundo, agradecer a todos los participantes de este proyecto ya que sin ellos no se podría haber realizado.

Finalmente, agradecer a mi familia y a mi pareja la ayuda que día a día me proporcionan y que me ha permitido llegar hasta aquí.

Bibliografía

- Alan Baddeley, Sergio Della Sala, T. W. Robbins and A. Baddeley. 1996. "Working Memory and Executive Control." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 351 (1346): 1397–1404. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0123>.
- Alan F. Schatzberg; Charles S. Nemeroff. 2006. *Tratado de Psicofarmacología*. Elsevier.
- Alper, Kenneth, Manoj Raghavan, Robert Isenhardt, Bryant Howard, Werner Doyle, Roy John, and Leslie Prichep. 2008. "Localizing Epileptogenic Regions in Partial Epilepsy Using Three-Dimensional Statistical Parametric Maps of Background EEG Source Spectra." *NeuroImage* 39 (3): 1257–65. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.09.041>.
- Atagün, M. İ., B. Güntekin, A. Özerdem, E. Tülay, and E. Başar. 2013. "Decrease of Theta Response in Euthymic Bipolar Patients during an Oddball Paradigm." *Cognitive Neurodynamics* 7 (3): 213–23. <https://doi.org/10.1007/s11571-012-9228-7>.
- Attal, N., G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, and European Federation of Neurological Societies. 2010. "EFNS Guidelines on the Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain: 2010 Revision." *European Journal of Neurology* 17 (9): 1113-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>.
- Berendse, H W, J P Verbunt, P Scheltens, B W van Dijk, and E J Jonkman. 2000. "Magnetoencephalographic Analysis of Cortical Activity in Alzheimer's Disease: A Pilot Study." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111 (4): 604–12.
- Bezdjian, Serena, Laura A Baker, Dora Isabel Lozano, and Adrian Raine. 2009. "Assessing Inattention and Impulsivity in Children during the Go/NoGo Task." *The British Journal of Developmental Psychology* 27 (Pt 2): 365–83. <https://doi.org/10.1348/026151008X314919>.
- Blanco, S.; Garcia, H.; Quiroga, R.Q.; Romanelli, L.; Rosso, O.A. 1995. "Stationarity of the EEG Series." *Departamento de Física, FCEYN, Universidad de Buenos Aires, 1428 Buenos Aires, Argentina* 14: 395–99. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1109/51.395321>.
- Chapman, Robert M., Geoffrey H. Nowlis, John W. McCrary, John A. Chapman, Tiffany C. Sandoval, Maria D. Guillily, Margaret N. Gardner, and Lindsey A. Reilly. 2007. "Brain Event-Related Potentials: Diagnosing Early-Stage Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 28 (2): 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.008>.
- Clemens, Béla, Gyula Szigeti, and Zoltán Barta. 2000. "EEG Frequency Profiles of Idiopathic Generalised Epilepsy Syndromes." *Epilepsy Research* 42 (2–3): 105–15. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(00\)00167-4](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00167-4).
- Clinic, Personal de Mayo. 2018. "Como Diagnosticar La Enfermedad de Alzheimer." ART-20048075. 2018. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048075>.

- Darcey, T M, and P D Williamson. 1985. "Spatio-Temporal EEG Measures and Their Application to Human Intracranially Recorded Epileptic Seizures." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 61 (6): 573–87.
- Fries, Pascal. 2005. "A Mechanism for Cognitive Dynamics: Neuronal Communication through Neuronal Coherence." *Trends in Cognitive Sciences* 9 (10): 474–80. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>.
- "Go/No-Go Task." n.d. Accessed April 15, 2019. https://www.cognitiveatlas.org/task/id/tsk_4a57abb949a93/.
- Gray, H. 1988. *Gray's Anatomy: The Classic Collector's Edition*. New York: Random House.
- Greene J. D. W., Baddeley A. D. and Hodges, J. R. 1996. "Analysis of the Episodic Memory Deficit in Early Alzheimer's Disease: Evidence from the Doors and People Test," *Neuropsychologia*, 34(6), 537e551.
- Handy, Todd C. 2005. *Event-Related Potentials: A Methods Handbook*. MIT Press.
- Hirano, S., Y. Hirano, T. Maekawa, C. Obayashi, N. Oribe, T. Kuroki, S. Kanba, and T. Onitsuka. 2008. "Abnormal Neural Oscillatory Activity to Speech Sounds in Schizophrenia: A Magnetoencephalography Study." *Journal of Neuroscience* 28 (19): 4897–4903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5031-07.2008>.
- Hodges, J. R. 2000. "The Oxford Handbook of Memory." *Oxford: Oxford University Press*, 441e459.
- Irwin B. Levitan, Leonard K. Kaczmarek. n.d. *The Neuron: Cell and Molecular Biology*. 3rd editio. Oxford University Press.
- Isabel Núñez-Peña, M, M José Corral, and Carles Escera. 2004. "Potenciales Evocados Cerebrales En El Contexto de La Investigación Psicológica: Una Actualización." *Anuario de Psicología*. Vol. 35.
- Jaeggi, S. M., M. Buschkuhl, J. Jonides, and W. J. Perrig. 2008. "Improving Fluid Intelligence with Training on Working Memory." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (19): 6829–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801268105>.
- Jaeggi, Susanne M, Ria Seewer, Arto C Nirkko, Doris Eckstein, Gerhard Schroth, Rudolf Groner, and Klemens Gutbrod. 2003. "Does Excessive Memory Load Attenuate Activation in the Prefrontal Cortex? Load-Dependent Processing in Single and Dual Tasks: Functional Magnetic Resonance Imaging Study." *NeuroImage* 19 (2): 210–25. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00098-3).
- Jurcak, V., Tsuzuki, D., & Dan, I. 2007. "10/20, 10/10, and 10/5 Systems Revisited: Their Validity as Relative Head-Surface-Based Positioning Systems." Japan, Tsukuba.
- Kamel, Nidal, and Aamir Saeed Malik, eds. 2015. *EEG/ERP ANALYSIS, METHODS AND APPLICATIONS*. Taylor&Francis Group.

- Kane, Michael J., Andrew R. A. Conway, Timothy K. Miura, and Gregory J. H. Colflesh. 2007. "Working Memory, Attention Control, and the n-Back Task: A Question of Construct Validity." *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 33 (3): 615–22. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.33.3.615>.
- Kirchner, Wayne K. 1958. "Age Differences in Short-Term Retention of Rapidly Changing Information." *Journal of Experimental Psychology* 55 (4): 352–58. <https://doi.org/10.1037/h0043688>.
- Knott, V, C Mahoney, S Kennedy, and K Evans. 2001. "EEG Power, Frequency, Asymmetry and Coherence in Male Depression." *Psychiatry Research* 106 (2): 123–40.
- L. Testut; A. Latarjet, ed. 1969. "Sistema Nervioso Periférico." In *Tratado de La Anatomía Humana*, 9th ed.
- Leuchter, A F, I A Cook, T F Newton, J Dunkin, D O Walter, S Rosenberg-Thompson, P A Lachenbruch, and H Weiner. 1993. "Regional Differences in Brain Electrical Activity in Dementia: Use of Spectral Power and Spectral Ratio Measures." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 87 (6): 385–93.
- López, Belén, Andrés Úbeda, Daniel Planelles, Carlos Perez-Vidal, Eduardo Iáñez, and José M Azorín. 2014. *APLICACIÓN DE ICA PARA LA ELIMINACIÓN DE ARTEFACTOS OCULARES Y MANDIBULARES EN SEÑALES EEG DURANTE LA REALIZACIÓN DE TAREAS MENTALES*.
- Lucas, Margery. 1999. "Context Effects in Lexical Access: A Meta-Analysis." *Memory & Cognition* 27 (3): 385–98. <https://doi.org/10.3758/BF03211535>.
- M.D.Rugg&M.G.Coles. 1995. "Event-Related Brain Potentials: An Introduction."
- Meyer, David E., and Roger W. Schvaneveldt. 1971. "Facilitation in Recognizing Pairs of Words: Evidence of a Dependence between Retrieval Operations." *Journal of Experimental Psychology* 90 (2): 227–34. <https://doi.org/10.1037/h0031564>.
- Michael S. Gazzaniga, Editor-in-Chief. 2009. *The Cognitive Neurosciences*. LONDON, ENGLAND.
- Milon, Mahamudul Hassan. 2017. "Comparison on Fourier and Wavelet Transformation for an ECG Signal." *American Journal of Engineering Research*.
- Moody, David E. 2009. "Can Intelligence Be Increased by Training on a Task of Working Memory?" *Intelligence* 37 (4): 327–28. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2009.04.005>.
- Nadezda Kalinina. 2018. "DISEÑO DE UN PROTOCOLO PARA EL REGISTRO SIMULTÁNEO DE SEÑALES DE EEG Y TAREAS DE MEMORIA. APLICACIÓN A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER." Universidad Politécnica de Cataluña (UPC).
- Patel, N. D. 2011. "An EEG-Based Dual-Channel Imaginary Motion Classification for Brain Computer Interface." Lamar University, Master of Engineering Science.

- Powell, G E, and I C Percival. 1979. "A Spectral Entropy Method for Distinguishing Regular and Irregular Motion of Hamiltonian Systems." *Journal of Physics A: Mathematical and General* 12 (11): 2053–71. <https://doi.org/10.1088/0305-4470/12/11/017>.
- Poza Crespo, Jesús. 2008. "ANÁLISIS TIEMPO-FRECUENCIA DE LA ACTIVIDAD MAGNETOENCEFALOGRÁFICA ESPONTÁNEA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER." Universidad de Valladolid.
- Rioul, O., and M. Vetterli. 1991. "Wavelets and Signal Processing." *IEEE Signal Processing Magazine* 8 (4): 14–38. <https://doi.org/10.1109/79.91217>.
- Roach, Brian J., and Daniel H. Mathalon. 2008. "Event-Related EEG Time-Frequency Analysis: An Overview of Measures and An Analysis of Early Gamma Band Phase Locking in Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 34 (5): 907–26. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBN093>.
- Rozman, C., and P. Farreras Valentí. 2016. "Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias Degenerativas." In *Medicina Interna*, XVIII, Volumen II:1418–22.
- Sachs, Gabriele, Peter Anderer, Karl Dantendorfer, and Bernd Saletu. 2004. "EEG Mapping in Patients with Social Phobia." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 131 (3): 237–47. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.08.007>.
- Sanei, S. and Chambers, J. 2007. *EEG SIGNAL PROCESSING*. England: Jonh Wiley.
- Schnitzler, Alfons, and Joachim Gross. 2005. "Normal and Pathological Oscillatory Communication in the Brain." *Nature Reviews Neuroscience* 6 (4): 285–96. <https://doi.org/10.1038/nrn1650>.
- Shim, Miseon, Do-Won Kim, Seung-Hwan Lee, and Chang-Hwan Im. 2014. "Disruptions in Small-World Cortical Functional Connectivity Network during an Auditory Oddball Paradigm Task in Patients with Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 156 (2–3): 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.012>.
- Simmonds, Daniel J, James J Pekar, and Stewart H Mostofsky. 2008. "Meta-Analysis of Go/No-Go Tasks Demonstrating That fMRI Activation Associated with Response Inhibition Is Task-Dependent." *Neuropsychologia* 46 (1): 224–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. 1975. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Department of Neurosciences, University of California, San Diego, La Jolla, Calif. 92037 U.S.A.
- Stopford C. L., Thompson J. C., Neary D., Richardson A. M. T., and Snowden J. S. 2012. "Working Memory, Attention, and Executive Function in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementi." *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the NervousSystem and Behavior*, 429e446.

Time Frequency and Wavelets in Biomedical Signal Processing. 1998. Akay, Meti.

- Urban & Schwarzenberg, ed. 2003. *Roche Lexikon Medizi*. 5ª edición. Urban & Fischer/Elsevier.
- Wang, Rongfei, Zhao Dong, Xiaoyan Chen, Mingjie Zhang, Fan Yang, Xiaolan Zhang, Wei quan Jia, and Shengyuan Yu. 2014. "Gender Differences of Cognitive Function in Migraine Patients: Evidence from Event-Related Potentials Using the Oddball Paradigm." *The Journal of Headache and Pain* 15 (1): 6. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-6>.
- Wessel, Jan R. 2018. "Prepotent Motor Activity and Inhibitory Control Demands in Different Variants of the Go/No-Go Paradigm." *Psychophysiology* 55 (3): e12871. <https://doi.org/10.1111/psyp.12871>.
- Wijnen, Viona J. M., Henk J. Eilander, Beatrice de Gelder, and Geert J. M. van Boxtel. 2014. "Repeated Measurements of the Auditory Oddball Paradigm Is Related to Recovery From the Vegetative State." *Journal of Clinical Neurophysiology* 31 (1): 65–80. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000436894.17749.0c>.
- Wilcoxon, Frank. 1945. "Individual Comparisons by Ranking Methods." *Biometrics Bulletin*. Vol. 1.